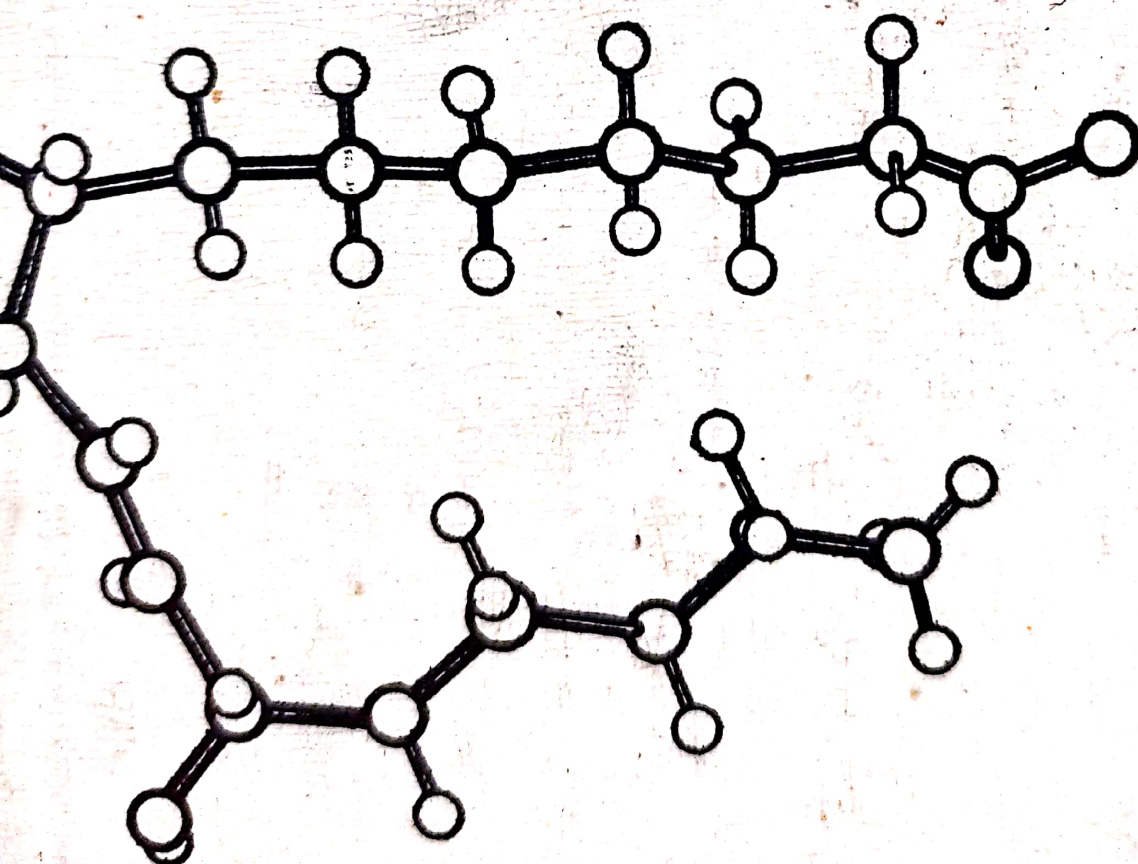
Exacustodian Păușescu • Mihaela-Virginia Popescu

PROSTAGLANDINELE

în biologie



Editura
științifică și enciclopedică

Exacustodian Păușescu ● Mihaela-Virginia Popescu

PROSTAGLANDINELE

în biologie



EDITURA ȘTIINȚIFICĂ ȘI ENCICLOPEDICĂ
București — 1981

CUPRINS



SIMBOLURI ŞI PRESCURTĂRI

A — adrenalină
AA — acid arahidonic
AAS — acid acetilsalicilic
AC — adenil(at)ciclază
ACh — acetilcolină
ACTH — hormon adrenocorticotrop
ADGL — acid (di)homo-γ-linolenic
ADH — hormon antidiuretic
ADP — adenozindifosfat
AET — acid eicosa-5,8,11,14-tetrainoic
AG — acid gras
AGE — acid gras esenţial
AGP — acid gras precursor
AMP — adenozinmonofosfat
AMPc — adenozinmonofosfat ciclic
AT I — angiotensină I
AT II — angiotensină II
ATP — adenozintrifosfat
CI_{50} — concentraţie de inhibiţie medie
CP — creatinfosfat
CPK — creatinfosfokinază
DAM — dialdehidă malonică
DC — dicroism circular
DE_{50} — doză de eficienţă medie
DTNB — 5,5-ditio-*bis*-2(-nitrobenzoat)
DTT — 1,4-ditiotreitol
EDTA — etilendiaminotetraacetat
FDE — fosfodiesterază
FSH — *follicle stimulating hormone* (hormonul hipofizar stimulant al foliculului ovarian)
GMPc — guanozinmonofosfat ciclic

GS+ — glutation oxidat
GSH — glutation redus
HETE — acid 12-*L*-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoic
HHT — acid 12-hidroxi-8,10-heptadecanoic
5-HT — 5-hidroxitriptamină (serotonină)
HPETE — hidroperoxidul acidului 12-*L*-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoic
IESP — inhibitor endogen al sintetazei prostaglandinice
IM — indometacin
K_d — constantă de disociație
K_i — constantă de inhibiție enzimatică
LH — hormon luteinizant
LH-RH — *releasing hormone*-ul LH
MAO — monoaminoxidază
μg — microgram (10^{-3} mg)
NA — noradrenalină
NAD^+(H) — nicotinamidoadenindinucleotid oxidat (redus)
$NADP^+$(H) — fosfat de nicotinamidoadenindinucleotid oxidat (redus)
NEM — N-etilmaleimidă
ng — nanogram (10^{-6} mg)
PAH — p-aminohipurat
pg — picogram (10^{-9} mg)
PGDH — dehidrogenază prostaglandinică
PGRED — reductază prostaglandinică
PHD — denumirea veche a tromboxanului B_2 (TXB_2)
PHMB — p-hidroximercuribenzoat
PL — peroxid lipidic
PLS — *prostaglandin-like substances* (substanțe prostaglandinomimetice)
RCS — *rabbit aorta contracting substance*
receptor H_1 — receptor histaminic 1
receptor H_2 — receptor histaminic 2
RMN — rezonanță (para)magnetică nucleară
SH — grupări sulfhidrilice
TBG — globulină tiroxinofixatoare
TEA — tetraetilamoniu (ion)
TMS — tetrametilsilan
TRH — *releasing hormone*-ul TSH
TRIS — *tris*-hidroximetilaminometan
TSH — hormonul tireostimulant (tirotropină hipofizară)
TXA_2 — tromboxan A_2
TXB_2 — tromboxan B_2
XOD — xantinoxidază

Prescurtările privind prostaglandinele sînt menționate în secțiunea referitoare la structura și nomenclatura lor chimică.

Capitolul I

INTRODUCERE

Prostaglandinele — o revoluţie în ştiinţă. Care anume condiţii justifică această afirmaţie? În primul rînd, aceea că, înainte de a fi un fapt concret, orice revoluţie este o idee pe care o îmbrăţişează foarte puţini oameni şi pe care cei mai mulţi o ignorează. Într-adevăr, de la semnalarea acestei clase de substanţe biologic active în 1930 şi pînă la stabilirea caracteristicilor lor structurale şi a unei tehnologii de producţie a lor pe căi biosintetice (în cantităţi mici) în 1963, adică o perioadă de peste 30 de ani, ele nu au suscitat nici un interes în lumea ştiinţifică. În al doilea rînd, ceea ce justifică afirmaţia de mai sus este faptul că, odată sesizat caracterul revoluţionar al unei idei, ea capătă o deosebită forţă de atracţie, ceea ce este demonstrat, în cazul prostaglandinelor, de „explozia" pe care au produs-o aceste substanţe în literatura ştiinţifică din ultimii 10 ani. Astfel, în 1960—1961 au fost publicate numai 5 lucrări despre prostaglandine în toată lumea, pentru ca numărul lucrărilor cu acest subiect publicate în 1965 să ajungă la 58. În 1970 — la numai 7 ani după ce Bergström şi colab. (171, 175, 176) au reuşit să izoleze, să purifice şi să analizeze sub aspect chimic cîteva dintre prostaglandine — au văzut lumina tiparului peste 1200 lucrări ştiinţifice despre prostaglandine (1279), iar în 1974 numărul lor a crescut la 2240 (94, 1371). În prezent, se publică în lume, în mod curent, aproximativ 9—10 lucrări despre prostaglandine pe zi (1277). Această literatură ştiinţifică foarte vastă a demonstrat că: 1. prostaglandinele realizează efecte biologice de o diversitate extraordinară; 2. în mod virtual, ele se află în toate ţesuturile de mamifere şi 3. ele fac parte dintre cele mai active substanţe biologice cunoscute, efectele lor biologice devenind evidente la concentraţii extrem de mici (10^{-9}

g/ml). Aceste constatări fac din prostaglandine o clasă de substanţe biologic active cu un potenţial terapeutic considerabil, care ar putea impune schimbări fundamentale atît în conceptele noastre teoretice actuale privind anumite mecanisme de adaptare a organismului şi anumite mecanisme patogenice, cît şi în terapeutica unei foarte largi serii de afecţiuni, începînd cu vindecarea plăgilor, trecînd prin hipertensiunea arterială şi sfîrşind cu cancerul. Din această cauză, prostaglandinele au devenit unul dintre cele mai fascinante domenii de cercetare ştiinţifică ale biologiei moderne. Aceasta este cea de-a treia condiţie care justifică aserţiunea de început a lucrării de faţă.

Este neîndoielnic că cercetările ştiinţifice actuale şi viitoare efectuate cu scopul de a elucida rolul fiziologic al acestei clase unice de compuşi biologici şi de a dezvolta aplicaţiile lor terapeutice, ca şi cercetările actuale şi viitoare care urmăresc sinteza unor compuşi analogi cu acţiuni diversificate, ameliorate şi controlabile vor amplifica şi activitatea publicistică în acest domeniu. Pînă în prezent, prostaglandinele au şi constituit subiectul unor numeroase lucrări de referinţă, mai mult sau mai puţin ample (94, 150, 161, 346, 386, 404, 484, 793, 795, 898, 1034, 1154, 1235, 1279, 1361, 1363, 1371, 1399, 1400, 1405, 1406, 1522, 1763, 1775), şi al unor simpozioane internaţionale (123, 151, 152, 174, 282, 432, 1404, 1431, 1600), iar din 1971 două publicaţii periodice internaţionale („Prostaglandins" şi „Research in Prostaglandins") sînt destinate exclusiv cercetărilor ştiinţifice privind aceşti compuşi biologici.

Istoricul descoperirii prostaglandinelor

Termenul de prostaglandine este termenul trivial prin care von Euler (1768—1770) a desemnat în 1935—1936 acest nou grup de compuşi biologic activi, termenul fiind inspirat de descoperirea lor în extracte de prostată şi în conţinutul veziculelor seminale de berbec. Descoperirea prostaglandinelor i s-a atribuit lui von Euler nu atît pentru faptul de a fi fost primul cercetător care a descris efectele „specifice" ale acestor extracte (1767—1769, 1771, 1772,

1776), cît pentru faptul că el a sesizat pentru prima dată că aceste efecte se datoresc unor substanţe noi, care pînă în 1936 nu au avut o identitate. El a arătat că principiul activ din aceste extracte este de natură lipidică (1769, 1770). Este însă de menţionat că, în privinţa descoperirii prostaglandinelor, von Euler rămîne creditorul unor cercetători care l-au precedat, ca Jappelli şi Scafa (838) şi Battez şi Boulet (119) sau contemporani cu el, şi anume Kurzrok şi colab. (349, 996) şi Goldblatt (587, 588), care au evidenţiat, de asemenea, aceste efecte (efectul hipopresor arterial *in vivo** şi efectul stimulator *in vitro* asupra muşchiului neted intestinal şi uterin).

Datorită concentraţiilor extrem de mici ale prostaglandinelor în ţesuturi, instabilităţii lor chimice, dificultăţii de izolare din ţesuturi şi umori şi dificultăţii de sistematizare a efectelor lor biologice, aceste substanţe au fost, pur şi simplu, ignorate mai bine de trei decenii. Abia în 1960, Bergström şi Sjövall (175, 176) au reuşit să izoleze din extractul de prostată de berbec prostaglandinele F şi E, iar această reuşită a constituit momentul de relansare a problemei prostaglandinelor în cercurile ştiinţifice internaţionale. Izolarea şi separarea acestor prostaglandine au fost posibile datorită diferenţelor lor de solvabilitate în eter şi tampon fosfat: prostaglandinele E (PGE) sînt solubile în eter, în timp ce prostaglandinele F (PGF) sînt solubile în tampon fosfat. Ele au fost identificate ca fiind acizi graşi analogi ai unui acid gras cu 20 atomi de carbon, căruia, prin analogie cu numele prostaglandinelor, i s-a dat denumirea de acid prostanoic. În următorii trei ani, Bergström şi colab. (165, 170, 171) şi Samuelsson (1485) au stabilit că atît PGE, cît şi PGF constituie, de fapt, grupe distincte în clasa acestor compuşi şi au definit structurile chimice ale PGE_1, $PGF_{1\alpha}$ şi $PGF_{1\beta}$. Din acest moment, a devenit posibilă sinteza lor în laborator (358, 1368), au devenit disponibile cantităţi din ce în ce mai mari de prostaglandine şi, astfel, s-au acumulat de la an la an din ce în ce mai numeroase date privind rolul lor fiziologic şi fiziopatologic, precum şi biochimia, farmacologia şi sinteza lor chimică.

---

*Jappelli şi Scafa (838) au raportat că administrarea intravenoasă la cîine a unor extracte de prostată de taur sau de cîine produce o creştere a presiunii sanguine, şi nu o scădere a ei.

Nomenclatura și structura chimică a prostaglandinelor

Toate prostaglandinele derivă din acidul prostanoic (fig. 1) și sînt acizi grași nesaturați cu 20 atomi de carbon, dispuși într-un inel ciclopentanic cu două lanțuri laterale, unul carboxilic și celălalt alchilic. Din punct de vedere chimic, diversele molecule de prostaglandine se deosebesc între ele prin numărul și tipul funcțiilor oxigen și prin numărul de duble legături atît în lanțurile laterale, cît și în inelul ciclopentanic. Pînă acum au fost izolate cel puțin 14 prostaglandine (PGE_1, PGE_2, PGE_3, PGA_1, PGA_2, PGB_1, PGB_2, $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$, $PGF_{3\alpha}$, 19—OH—PGA_1, 19—OH—PGA_2, 19—OH—PGB_1, 19—OH—PGB_2), care au fost repartizate în șase serii (potrivit funcțiilor chimice din jumătatea ciclopentanică a structurii lor), desemnate cu literele E, A, B, F, C și D (149, 793, 795, 1154, 1235, 1369, 1491). La aceste prostaglandine „naturale" sau „primare" (793, 795) s-au adăugat între timp alte prostaglandine produse prin sinteză chimică.

Seria PGE este caracterizată printr-o grupare carbonil la C_6 și grupări hidroxil la C_{11} și C_{15}, iar seria PGF prin grupări hidroxil la C_9, C_{11} și C_{15}. Compușii din seria PGA sînt $\Delta^{10,11}$ -analogi obținuți prin eliminarea H_2O din PGE, în timp ce cei din seriile PGB și PGC reprezintă $\Delta^{8,12}$-izomeri și, respectiv, $\Delta^{11,12}$-izomeri ai celor din seria PGA (fig. 2). Cifra care însoțește litera de serie indică numărul de duble legături din lanțurile laterale. De exemplu, PGE_1 are o dublă legătură în poziția *trans* C_{13}—C_{14}, iar PGE_2 are, în plus, o a doua dublă legătură în poziția *cis* C_5—C_6, pe cînd PGE_3 are, în plus, o a treia dublă legătură în poziția *cis* C_{17}—C_{18}. Însemnele α și β în nomenclatura prescurtată desemnează configurația substituentului de la C_9 în jumă-

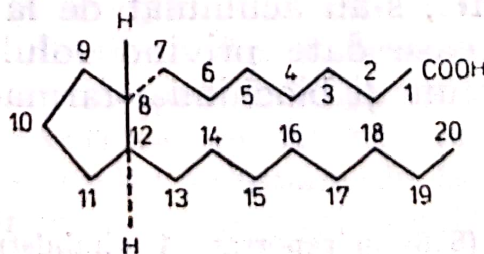


Fig. 1. Acidul prostanoic.

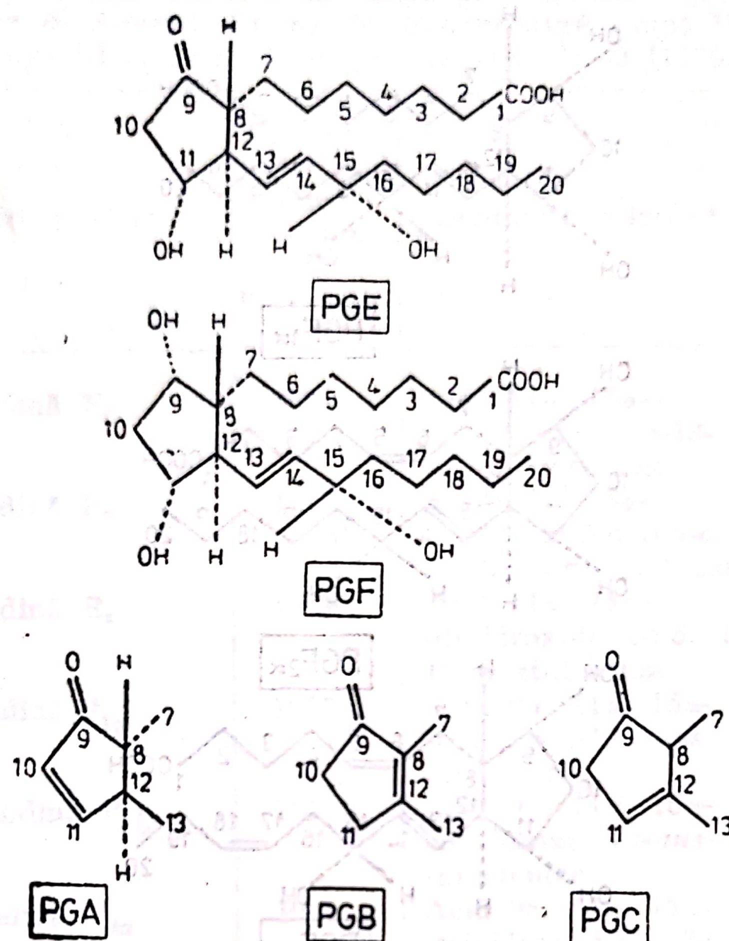


Fig. 2. Diferenţele esenţiale de structură chimică între PGE, PGF, PGA, PGB şi PGC.

tatea ciclopentanică, cu aceeaşi semnificaţie pe care o au aceste însemne în nomenclatura steroizilor: α = în jos şi β = în sus. Astfel, $PGF_{2\alpha}$, o prostaglandină care se produce în condiţii naturale, are un α-hidroxil la C_9, realizînd un sistem diol *cis* la C_9 şi C_{11} (fig. 3), în timp ce $PGF_{2\beta}$, o prostaglandină care nu se produce în condiţii naturale, are un β-hidroxil la C_9, realizînd un sistem diol *trans* la C_9 şi C_{11}. Toate prostaglandinele naturale sînt hidroxilate în poziţia C_{15} şi conţin o dublă legătură *trans* la $C_{13}-C_{14}$. În moleculele acestor prostaglandine, gruparea hidroxil de la C_{15} se află într-o configuraţie S, acest fapt fiind figurat convenţional în formele respective printr-o linie întreruptă sau punctată, menită să indice o configuraţie de tip α (1279).

Dat fiind că în ultimul deceniu s-au acumulat numeroase date care atestă producerea unor variaţii dramatice în acţiunile biologice ale prostaglandinelor în funcţie de modificările conformaţionale ale moleculelor lor, Andersen (47)

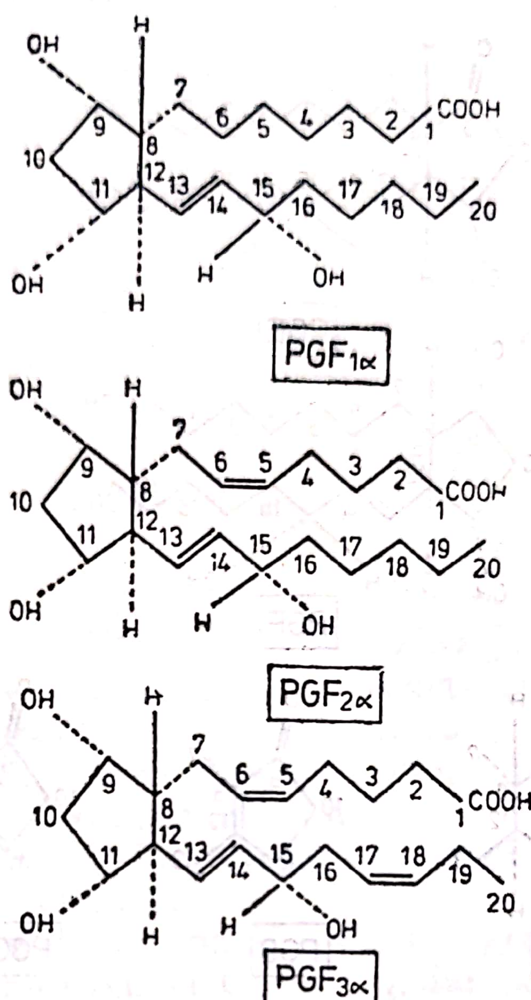


Fig. 3. Prostaglandinele naturale din seria F.

a propus un sistem de nomenclatură a prostaglandinelor care se bazează pe configurația lor stereochimică. Potrivit acestei nomenclaturi, configurațiile pozițiilor C_9, C_{11} și C_{15} din moleculele prostaglandinelor sînt desemnate, între paranteze, prin α sau β, scrise în dreapta literei de serie, indicînd astfel gradul de nesaturație a tipului respectiv de prostaglandină. Cînd nu este necesară nici o indicație de conformație moleculară, însemnele propuse în această nomenclatură sînt K pentru oxo-, Δ- pentru dubla legătură și — pentru lipsa de substituent. În compușii 9-oxo-, E, A sau B înlocuiesc pe K. Prostaglandinele cu orientare *cis* a lanțurilor laterale sînt desemnate cu prefixul izo- la expresia prescurtată a epimerului C_8. Formele antipodice și racemice sînt desemnate prin prefixele ent- și, respectiv, rac-. Tabelul 1 cuprinde numele chimice corecte ale unor prostaglandine mai importante, precum și prescurtările lor în

Tabelul 1. **Denumirile chimice ale unor prostaglandine și prescurtările lor în diferite sisteme de nomenclatură** [după Horton (795), Änggård și Samuelsson (75) și Samuelsson (1486)]

Denumiri triviale	Prescurtări în nomenclatura lui Bergström	Denumiri chimice*	Prescurtări în nomenclatura lui Andersen
Prostaglandină E_1	PGE_1	Acid 11α, 15α-dihidroxi-9-oxo-13-*trans*-prostenoic	$PG(E\alpha\alpha)_1$
Prostaglandină E_2	PGE_2	Acid 11α, 15α-dihidroxi-9-oxo-5-*cis*-13-*trans*-prostadienoic	$PG(E\alpha\alpha)_2$
Prostaglandină E_3	PGE_3	Acid 11α, 15α-dihidroxi-9-oxo-5, 13, 17-prostatrienoic	$PG(E\alpha\alpha)_3$
Prostaglandină $F_{1\alpha}$	$PGF_{1\alpha}$	Acid 9α, 11α, 15α-trihidroxi-13-*trans*-prostenoic	$PG(\alpha\alpha\alpha)_1$
Prostaglandină $F_{1\beta}$	$PGF_{1\beta}$	Acid 9β, 11α, 15α-trihidroxi-13-*trans*-prostenoic	$PG(\beta\alpha\alpha)_1$
Prostaglandină $F_{2\alpha}$	$PGF_{2\alpha}$	Acid 9β, 11α, 15α-trihidroxi-5-*cis*-13-*trans*-prostadienoic	$PG(\alpha\alpha\alpha)_2$
Prostaglandină $F_{3\alpha}$	$PGF_{3\alpha}$	Acid 9α, 11α, 15α-trihidroxi-5, 13, 17-prostatrienoic	$PG(\alpha\alpha\alpha)_3$
Prostaglandină A_1	PGA_1	Acid 15α-hidroxi-9-oxo-10, 13-*trans*-prostadienoic	$PG(A\Delta\alpha)_1$
Prostaglandină B_1	PGB_1	Acid 15α-hidroxi-9-oxo-8(12), 13-*trans*-prostadienoic	$PG(B-\alpha)_1$

*Prostaglandinele pot fi desemnate chimic și prin denumiri neesențial modificate, cum sînt: PGE_1, acid 11α, 15-dihidroxi-9-cetoprosta-13-enoic; PGE_2, acid 11α, 15-dihidroxi-9-cetoprosta-5, 13-dienoic; PGE_3, acid 11α, 15-dihidroxi-9-cetoprosta-5, 13, 17-trienoic; $PGF_{1\alpha}$ (denumiri anterioare, PGF_1 sau PGF_{1-1}), acid 9α, 11α, 15-trihidroxiprosta-13-enoic; $PGF_{2\alpha}$ (denumirea anterioară, PGF_{1-2}), acid 9α, 11α, 15-trihidroxiprosta-5, 13-dienoic; $PGF_{3\alpha}$, acid 9α, 11α, 15-trihidroxiprosta-5, 13, 17-trienoic; $PGF_{1\beta}$ (de-numiri anterioare, PGF_2 sau PGF_{2-1}, acid 9β, 11α, 15-trihidroxiprosta-13-enoic; $PGF_{2\beta}$ (denumire anterioară, PGF_{2-2}), acid 9β, 11α, 15-trihidroxiprosta-5, 13-dienoic (75, 1486).

sistemele de nomenclatură prezentate mai sus. Cum utilizarea nomenclaturii chimice ar fi foarte dificilă și incomodă, așa cum se poate constata din tabelul 1, în literatura privitoare la prostaglandine se face apel la nomenclatura chimică numai în împrejurări în care nu poate fi folosită nomenclatura lui Bergström (171, 175, 176) sau aceea a lui Andersen (47) fără a risca unele confuzii (cum se întîmplă, de exemplu, în lucrări privind sinteza chimică a prostaglandinelor).

Trebuie subliniat însă, că, spre deosebire de cele mai multe substanțe naturale cu o activitate biologică intensivă și extensivă (catecolaminele, indolalchilaminele, acetilcolina, histamina), moleculele de prostaglandine nu prezintă un schelet bine definit din punct de vedere spațial, care să permită cercetătorului o observare și o manipulare fără dificultăți, ci ele prezintă mai curînd o structură *apriori* mobilă, în care mai mulți centri chirali pot adopta orientări spațiale și interrelații foarte diferite. Prostaglandinele manifestă nu numai o notabilă lipsă de specificitate tisulară, ci se caracterizează și prin necesități stricte stereostructurale pentru anumite acțiuni biologice specifice și pentru adaptarea substratului la enzimele care le metabolizează (49—51, 1053).

Ipoteza de lucru inițială în cercetările de stereochimie a prostaglandinelor a fost aceea că moleculele lor (cel puțin acelea ale PGE și PGF, care prezintă o puternică acțiune de inducere a contracției musculaturii netede) au forma literei U sau, mai plastic, forma unui ac de păr și că între cele două lanțuri laterale există relații strînse și specifice. Conformația de ac de păr a acestor molecule a fost sugerată pentru prima dată de rezultatele calculelor de dinamică moleculară efectuate de Rabinowitz și colab. (1396) pentru PGE_1. [Aceste rezultate confirmau pe acelea, raportate mai înainte (4, 1269), pentru un derivat al $PGF_{1\beta}$ sub formă cristalină (tri-*p*-bromobenzoatul esterului metilic al $PGF_{1\beta}$) și sugerau că aceste două molecule au o morfologie similară. La aceleași concluzii au ajuns și Hoyland și Kier (810), aplicînd teoria orbitalilor moleculari a lui Hückel (varianta *extended Hückel MO theory*).] Una dintre observațiile care au condus la ideea conformației de ac de păr a moleculelor de prostaglandine, ca ipoteză de lucru pentru studiul relației structură-funcție, a fost neobișnuita acțiune a ent-11, 15-epi-PGE_1 (48, 1407) și a analogului *bis* corespunzător, nesaturat (49, 50) asupra contractilității mușchilor ne-

tezi, care prezintă o sensibilitate crescută la prostaglandinele din seria F (51), sugerînd că, de fapt, ent-11,15-epi-PGE sînt prostaglandine de tip F. Toate aceste considerații teoretice au stimulat numeroase studii de verificare experimentală.

Structura chimică și conformația moleculară a prostaglandinelor au fost verificate în numeroase lucrări de cristalografie prin folosirea tehnicilor bazate pe difracția razelor X (4, 442, 449, 470, 471, 810 1396, 1606) și, de asemenea, prin analiza spectrelor de rezonanță magnetică nucleară (365, 1728, 1729), iar configurația lor electronică a fost stabilită prin studii de mecanică cuantică moleculară (1470). Rezultatele studiilor de conformație moleculară privind opt molecule diverse de prostaglandine constituie subiectul unor lucrări de referință recente ale lui De Titta și colab. (431, 432).

Interacțiunile lanț-lanț și conformația jumătății ciclopentanice a moleculelor de prostaglandine sînt socotite ca forțele intramoleculare principale care guvernează conformația generală a acestora și controlează pozițiile relative ale porțiunilor moleculare funcționale (449, 810, 1398). De asemenea, distanțele intramoleculare oxigen-oxigen (O—O) sînt considerate a fi foarte importante pentru diversele molecule de prostaglandine, ele condiționînd cuplajul acestor molecule cu receptorii prostaglandinici celulari. De exemplu, Duax și Edmonds (449) au găsit că distanța O—O între O_9 și gruparea carbonil din poziția C_1 este de 10,5 Å atît în molecula de PGA_1, cît și în cea de $PGF_{1\beta}$, valoare care este aproximativ egală cu aceea raportată de Hoyland și Kier (810) pentru aceeași distanță în moleculele conformerilor de PGE_1 și identică aceleia raportate pentru distanța O—O din moleculele 3,20-cetosteroizilor activi. În cazul PGA_1, care s-a dovedit a avea efecte antihipertensive evidente la bolnavii cu hipertensiune arterială esențială prin acțiune directă vasodilatatoare la nivelul arteriolelor periferice, fără a influența în vreun fel performanța cardiacă (1041, 1819), interacțiunea O—O între grupările hidroxil din pozițiile C_{11} și C_{15} nu este posibilă, așa cum se întîmplă în molecula de PGE_1, care are, de asemenea, acțiune vasodilatatoare periferică și antihipertensivă (1235), ceea ce demonstrează că acest parametru nu poate fi corelat cu această acțiune biologică. Interacțiunea O—O între gruparea hidroxil din poziția C_{11} și gruparea carbonil din poziția

C_1 este, sub aspect geometric, favorabilă în molecula d $PGF_{1\beta}$, biologic inactivă, la 10,38 Å, dar este extrem de nefavorabilă în molecula de PGA_1, biologic activă, dat fiind că unghiul intervectorial este mai mare de 90° și interceptează o mare parte din porțiunea hidrofobă a moleculei (fig. 4). Cauza majoră a variațiilor conformaționale în moleculele de prostaglandine pare a fi modificarea chi-

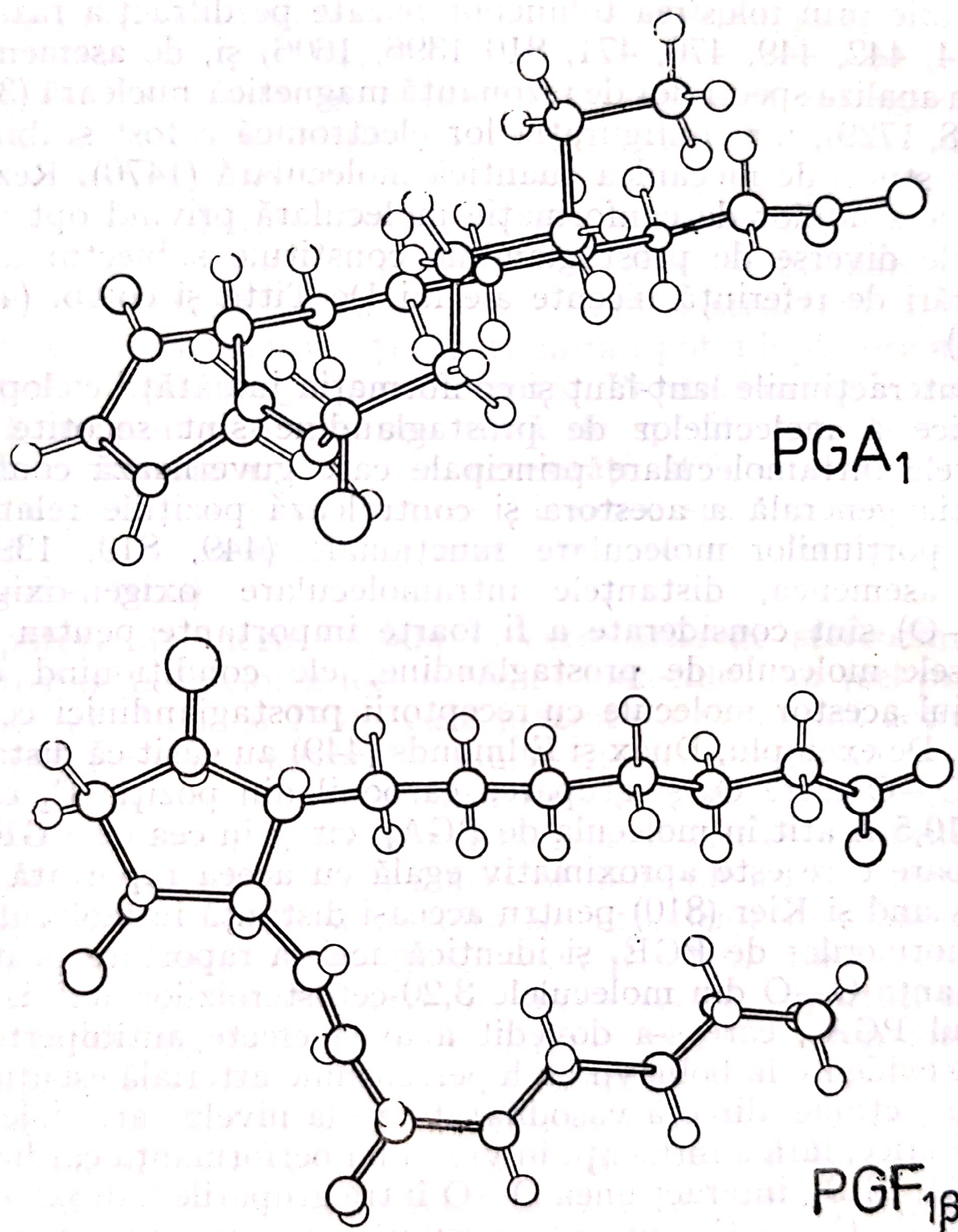


Fig. 4. Comparația conformațiilor moleculare, determinate cristalografic, ale PGA_1 și $PGF_{1\beta}$. Moleculele sînt privite paralel cu planul lanțurilor lor carboxilice pentru a evidenția diferențele de orientare a lanțurilor laterale și interacțiunile dintre acestea. În această imagine se vede că lanțul lateral alchilic al PGA_1 se rotește în jurul lanțului lateral carboxilic [după Duax și Edmonds (449)].

mică a grupării ciclopentanice. Un exemplu în acest sens este constituit de PGA_1, care, din cauza oxidării în poziția C_9 și a dehidratării în poziția $C_{10}-C_{11}$, are, spre deosebire de alte prostaglandine (PGE_2 sau $PGF_{1\beta}$), un inel ciclopentanic mai aplatizat, ceea ce face ca unghiurile de torsiune ale lanțurilor sale laterale la locul de joncțiune cu inelul ciclopentanic să se plaseze în afara limitelor de variație de $\pm$ 15° (comune în cazul celor din urmă prostaglandine) și să difere de acestea cu 31° în segmentul molecular $C_6-C_7-C_8-C_{12}$ și cu 45° în segmentul molecular $C_7-C_8-C_{12}-C_{13}$ (tabelul 2). Prin această modificare conformațională a inelului ciclopentanic, lanțurile laterale ale moleculei de PGA_1 au o orientare diferențiată, care face ca, în urma rotației gradate a lanțului lateral carboxilic în jurul segmentului C_7-C_8, acesta să se plaseze sub nivelul lanțului lateral alchilic (fig. 4). Lanțurile laterale ale PGA_1 prezintă o rotire elicoidală similară aceleia care a fost descrisă pentru 1,3-digliceridă și acidul 11-bromoundecanoic (819). În fig. 5 poate

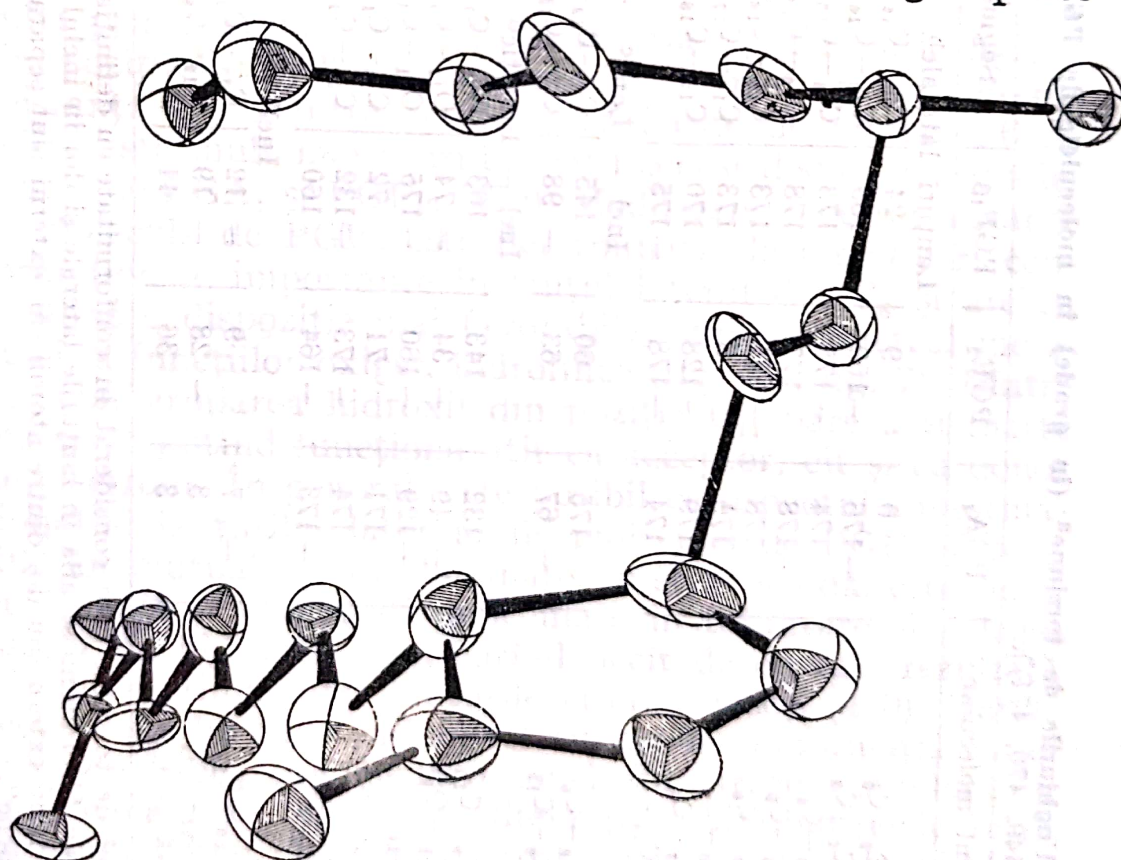


Fig. 5. Conformația moleculară a PGA_1, determinată cristalografic. Molecula este privită de-a lungul axului O_9-O_{1a}. Înclinația calculată a lanțului lateral C_1-C_8, aproape plan, este de aproximativ 158° [după Edmonds și Duax (471)].

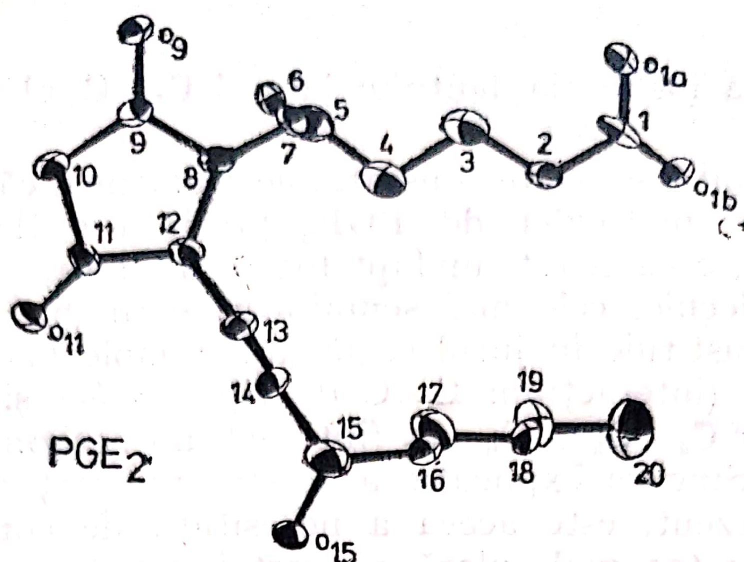
Tabelul 2. **Unghiurile de torsiune**[a] **(în grade) în moleculele de PGA_1, PGE_2 și $PGF_{1\beta}$** [după Edmonds și colab. (449, 470, 471)].

Segment molecular	PGA_1	PGE_2	$PGF_{1\beta}$	Segment molecular	PGA_1	PGE_2	$PGF_{1\beta}$
			Lanțuri laterale[b]				
$O_{1a}-C_1-C_2-C_3$	0	9	− 24	$C_{13}-C_{14}-C_{15}-O_{15}$	129	128	132
$O_{1b}-C_1-C_2-C_3$	−176	−169	169	$C_{13}-C_{14}-C_{15}-C_{16}$	−113	−112	−111
$C_1-C_2-C_3-C_4$	174	−175	173	$C_{14}-C_{15}-C_{16}-C_{17}$	72	56	69
$C_2-C_3-C_4-C_5$	−178	−177	178	$O_{15}-C_{15}-C_{16}-C_{17}$	−172	62	−173
$C_3-C_4-C_5-C_6$	178	−101	173	$C_{15}-C_{16}-C_{17}-C_{18}$	−166	−174	180
$C_4-C_5-C_6-C_7$	179	5	173	$C_{16}-C_{17}-C_{18}-C_{19}$	−179	178	−175
$C_5-C_6-C_7-C_8$	179	−128	170	$C_{17}-C_{18}-C_{19}-C_{20}$	−176	178	−180
$C_{12}-C_{13}-C_{14}-C_{15}$	174	−178	−175				
			Inel — Lanț[c]				
$C_6-C_7-C_8-C_9$	175	60	145	$C_8-C_{12}-C_{13}-C_{14}$	−132	−125	−133
$C_6-C_7-C_8-C_{12}$	− 67	63	− 98	$C_{11}-C_{12}-C_{13}-C_{14}$	113	114	116
			Inel — Funcție[d]				
$C_7-C_8-C_9-C_{10}$	132	143	163	$O_{11}-C_{11}-C_{10}-C_9$		−152	−130
$C_7-C_8-C_9-O_9$	− 49	− 34	− 74	$O_{11}-C_{11}-C_{12}-C_8$		159	154
$C_7-C_8-C_{12}-C_{11}$	−129	−160	−175	$O_{11}-C_{11}-C_{12}-C_{13}$		− 74	− 85
$C_7-C_8-C_{12}-C_{13}$	171	71	72	$C_{13}-C_{12}-C_8-C_9$	−127	−158	−161
$O_9-C_9-C_{10}-C_{11}$	174	−173	−132	$C_{13}-C_{12}-C_{11}-C_{10}$	−125	164	162
$O_9-C_9-C_8-C_{12}$	−173	−164	160				
			Inel[e]				
$C_8-C_9-C_{10}-C_{11}$	− 7	9	− 12	$C_{11}-C_{12}-C_8-C_9$	− 6	− 30	− 47
$C_9-C_{10}-C_{11}-C_{12}$	3	− 28	− 19	$C_{12}-C_8-C_9-C_{10}$	8	14	37
$C_{10}-C_{11}-C_{12}-C_8$	3	36	41				

[a]Unghiul de torsiune este considerat în conformitate cu definiția lui Cahn și colab. (280). [b]Toți atomii se află în lanțurile laterale. [c]Doi atomi se află în lanțurile laterale și doi în inelul ciclopentanic. [d]Trei atomi se află în inelul ciclopentanic, unul fiind extern sau doi dintre atomii săi externi sînt separați de doi atomi din inelul ciclopentanic. [e]Torsiune de tip „gauche”.

fi observată înclinaţia lanţului lateral $C_1—C_8$ al moleculei de PGA_1.

Din tabelul 2 se poate constata, de asemenea, că lanţurile laterale ale moleculei de PGE_2 prezintă o flexibilitate importantă, ceea ce este un fapt foarte interesant. În cazul acestei molecule, cele mai semnificative unghiuri de torsiune se constituie în jurul segmentelor moleculare $C_7—C_8$ şi $C_{15}—C_{16}$ (interacţiuni C—C de tip *gauche*) şi în jurul segmentelor $C_4—C_5$ şi $C_6—C_7$ (interacţiuni carbon-hidrogen eclipsate). Singura explicaţie a acestor interacţiuni, avansată în prezent, este aceea a necesităţii de conjugare a tipului de reţea moleculară a acestei prostaglandine cu tipul de legături de hidrogen. Ceea ce se pierde, ca energie, prin torsiune de tip *gauche*, se recîştigă (şi chiar se amplifică) printr-o densificare a reţelei moleculare şi printr-o mai eficientă folosire a tuturor porţiunilor funcţionale disponibile într-o reţea tridimensională de legături de hidrogen (470, 471). Ipoteza unei posibile cuplări cu receptorul celular prin funcţia carboxil din poziţia C_1 şi funcţia oxigen din poziţia C_9 (810) este încă necontroversată pentru PGE_2. Distanţa O—O între aceste funcţii este de numai 8,6 Å, adică este mult mai scurtă decît aceeaşi distanţă în moleculele de PGA_1 şi $PGF_{1\beta}$ (470). Modificarea acestei distanţe în molecula de PGE_2 este determinată de modificări conformaţionale importante în lanţul lateral $C_1—C_8$ şi are ca rezultat o dispoziţie mai favorabilă, spre perimetrul moleculei, a funcţiilor oxigen hidrofilice (fig. 6 şi fig. 7). Dintre acestea, gruparea hidroxil din poziţia C_{11} pare a fi foarte reactivă, putînd funcţiona atît ca acceptor, cît şi ca donor de electroni. În general, este posibil ca aspectul conformaţional al lanţurilor laterale ale moleculei de PGE_2 şi relaţiile lor mutuale să fie dominate, în stare solidă, cristalină, de energetica structurii moleculare în totalitate şi a legăturilor de hidrogen, mai curînd decît de energia rezultată din interacţiuni între lanţurile laterale înseşi (470). Datele recente ale lui Spek (1606) referitoare la conformaţia moleculei de PGE_1 conduc la o concluzie oarecum similară, şi anume că cele mai mari diferenţe conformaţionale între prostaglandine, chiar între prostaglandine din aceeaşi serie, se găsesc la nivelul inelului ciclopentanic, care, ca urmare a remarcabilei sale deformabilităţi, pare a determina atît configuraţia fiecărui lanţ lateral în parte, cît şi relaţiile conformaţionale dintre ele. Această concluzie este cu atît



PGA1

Fig. 6. Comparația conformațiilor moleculare ale PGA_1 și PGE_2 (determinare cristalografică). Structurile moleculare ale acestor prostaglandine sînt privite direct de deasupra inelelor ciclopentanice [după Edmonds și Duax (470)].

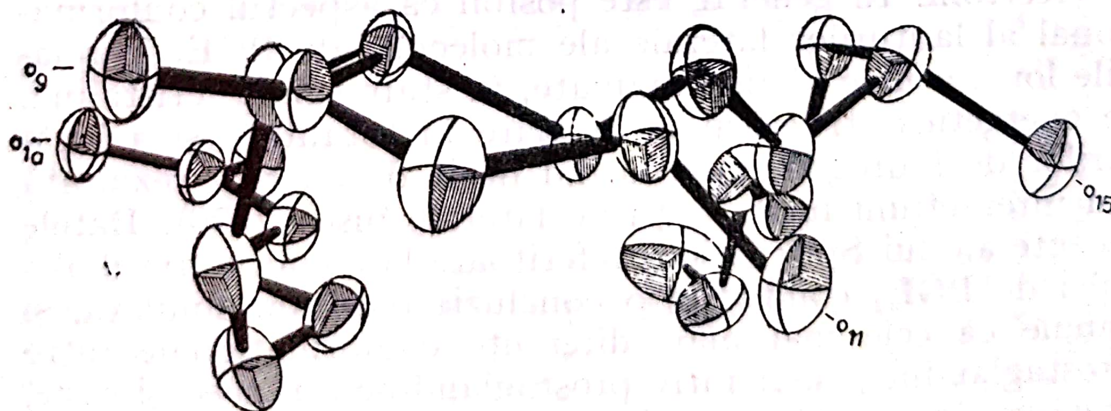


Fig. 7. Conformația moleculară, determinată cristalografic, a PGE_2. Molecula este privită aproximativ de-a lungul axului O_9-O_{1a}, această incidență evidențiind pozițiile funcțiilor oxigen de-a lungul perimetrului moleculei [după Edmonds și Duax (471)].

mai interesantă, cu cît PGE_1 s-a dovedit a prezenta două molecule, independente din punct de vedere cristalografic, şi anume PGE_1—A şi PGE_1—B, între care există doar diferenţe conformaţionale de detaliu, condiţionate, în special, de legăturile de hidrogen din inelul ciclopentanic. Deşi observaţiile prezentate mai sus nu pot da o indicaţie directă asupra particularităţilor de activitate biologică ale PGE_1 şi PGE_2, ele confirmă marea flexibilitate a moleculelor lor, ceea ce constituie un element de bază important pentru investigaţii viitoare privind elucidarea relaţiei structură-funcţie în cazul prostaglandinelor, o problemă pe care extraordinara variabilitate biofuncţională a acestei clase de substanţe (48, 174, 303, 373, 404, 793, 795, 1279, 1280, 1399, 1404, 1407, 1550, 1775) o face pe cît de dificilă, pe atît de imperioasă.

Studii recente de spectroscopie în ultraviolet a prostaglandinelor, efectuate cu scopul de a stabili geometria moleculelor lor, au descris posibilităţile disimetriei moleculare locale de a induce efecte de dicroism circular (DC) Cotton în tranziţii olefinice (49, 50, 1053), demonstrînd pentru $PGF_{1\alpha}$ şi cîteva din moleculele sale epimerice, inclusiv 15-epi-$PGF_{1\alpha}$, că: 1. dispoziţia chirală a legăturii C-O alilice este responsabilă într-o măsură redusă de apariţia benzii de energie pozitivă joasă în spectrul DC, 2. sensul efectului Cotton (pozitiv sau negativ) este determinat de configuraţia absolută a lui C_{15} şi 3. lanţul colateral complet α nu este esenţial în determinarea acestui caracter stereostructural. Totuşi, unele studii privind seria *bis*-nesaturată a PGF (1053) au furnizat argumente destul de clare pentru o strînsă proximitate spaţială a catenelor laterale ale acestor prostaglandine. Spectrul DC al $PGF_{2\alpha}$ în etanol (95%) s-a dovedit a fi, în contrast cu spectrele DC ale diastomerilor mai puţin activi din punct de vedere biologic (11-epi-$PGF_{2\alpha}$ şi $PGF_{2\beta}$), nu rezultatul adiţional, adică suma spectrelor DC ale $PGF_{1\alpha}$ şi 13,14-dihidro-$PGF_{2\alpha}$, ci, mai mult, un cuplet DC [cupletele DC fiind produse de cuplaje transpaţiale de momente de tranziţie, ceea ce în terminologie anglosaxonă se denumeşte prin *through-space coupling of transition moments* (699)]. Pentru o evaluare corectă a semnificaţiei acestei observaţii, trebuie însă menţionat că orice substanţă olefinică, orice alchenă (prostaglandinele au caracter de alchenă) prezintă un număr de momente de tranziţie cu orientare necunoscută faţă de planul nodal, care se pot

cupla și că nu există în prezent nici o metodă de calculare a variațiilor în spectrele DC provocate de aceste orientări necunoscute. Oricum, de un deosebit interes par a fi rezultatele furnizate de metoda DC cu privire la mediile de diluție și concentrația prostaglandinelor în aceste medii. De exemplu, s-a constatat că în cazul $PGF_{2\alpha}$ amplitudinea cupletului DC crește în diluția 1/1 a etanolului cu tampon apos și descrește în aceeași diluție a acestuia cu acetonitril sau alcool n-butilic (1053). De asemenea, s-a constatat că și alți analogi prostaglandinici activi de tip F prezintă cuplete DC similare în condițiile unor modificări comparabile în mediile de solvare. În acord cu activitatea sa biologică semnificativă (10—50% din aceea a $PGF_{2\alpha}$), 11-epi-$PGF_{2\alpha}$, care nu prezintă un cuplet DC în mediul etanol-apă, s-a dovedit capabilă să-l dezvolte în medii apoase (fapt evidențiat de o creștere a benzii DC negative la 195 nm). Pe de altă parte, s-a observat că epimerizarea, atît în poziția C_9, cît și în poziția C_{15}, conduce la o pierdere de 99% a activității de tip F. Astfel, $PGF_{2\alpha}$ (9-epi-$PGF_{2\alpha}$) prezintă o tendință pozitivă a spectrului DC, neinfluențat de mediu sau *p*H (1456), în timp ce 15-epi-$PGF_{2\alpha}$ prezintă, într-adevăr, o bandă DC negativă la 195 nm, dar prin creșterea conținutului de apă al mediilor de solvare amplitudinea benzii sale DC scade, în loc să se negativeze mai mult, așa cum se întîmplă cu toate prostaglandinele active (1053).

Se pot emite mai multe explicații pentru această neobișnuită dependență a DC al $PGF_{2\alpha}$ și al analogilor săi biologic activi de mediile de solvare. În primul rînd, se poate presupune că restricția de rotație în lanțul lateral α și dispoziția lanțurilor laterale sînt, în parte, asociate cu o dislocație de structură a solventului, care este cu atît mai intensă cu cît distribuția lui între conformațiile posibile ale substanței solvate este mai puțin ordonată și mai mult întîmplătoare. În consecință, aliniamentul lanțului lateral este mai favorabil în mediile foarte apoase și mai puțin favorabil în solvenții cu o polaritate redusă (1053). Pentru unele dintre prostaglandine și unii analogi activi ai lor, gradul de asociere cu moleculele de apă conținute în mediul solvent se poate modifica în anumite condiții. Concentrația acestor compuși pare a fi mai puțin importantă decît *p*H-ul mediului în condiționarea acestor modificări. De exemplu, la o compoziție constantă a solventului, variații foarte largi ale concentrației de $PGF_{2\alpha}$ (9—5000 μg/ml) nu determină

vreo modificare a benzii DC respective. În legătură cu această observație, este de semnalat faptul că spectrul DC al analogului alcoolic primar al $PGF_{2\alpha}$, în amestecuri etanol-apă, prezintă în detaliu aceleași modificări ca și spectrul DC al $PGF_{2\alpha}$ în condiții de solvare comparabile (938, 1053), ceea ce demonstrează că gruparea carboxil din poziția C_1 a $PGF_{2\alpha}$ nu este implicată în determinarea dependenței spectrului DC al prostaglandinelor de către mediul solvent. Este, de asemenea, interesant de semnalat că alcoolul olefinic saturat, corespunzător analogului alcoolic primar (nesaturat) al $PGF_{2\alpha}$, nu dezvoltă efecte DC de aceeași magnitudine, ceea ce sugerează că grupările hidroxil din pozițiile C_9 și C_{11} pot interacționa cu dublele legături din pozițiile C_5-C_6 și $C_{13}-C_{14}$ (1053).

Din cele relatate mai sus, trebuie reținut, ca element esențial, importanța structurii solventului în restricția libertății conformaționale a moleculelor de prostaglandine. Acest element ar putea condiționa într-o bună măsură corelația dintre efectul biologic și conformația moleculară a prostaglandinelor : în acest concept, efectul biologic apare ca rezultatul direct al intensificării cuplării tranzițiilor olefinice induse de aliniamentul lanțurilor laterale ale moleculelor lor în medii polare.

Particularitățile structurale electronice ale moleculelor de prostaglandine au fost studiate, în special, la acele molecule pentru care există mai multe observații asupra geometriei lor, obținute prin studii cristalografice ($PGF_{1\alpha}$, $PGF_{1\beta}$, PGE_2 și PGA_1). Aceste studii au urmărit elucidarea structurii orbitalilor moleculari și a distribuției de sarcini (electronice) în moleculele respective, în vederea realizării unor mai largi posibilități de comparație între aceste molecule atît sub aspectul structurii lor chimice, cît și sub aspectul activității lor biologice. Studiile lui Ryan și colab. (1470) asupra orbitalilor moleculari ai $PGF_{1\beta}$ au arătat că, în general, în molecula acesteia aproape toate legăturile C—C sînt de tip clasic (doi electroni) și că scheletul nuclear particular al moleculei nu produce mari perturbații în vreuna dintre aceste legături. Totuși, la o analiză mai atentă a unora dintre datele acestor cercetători (1470) pot fi observate cîteva diferențe între diversele legături C—C ale acestei molecule, cele mai importante privind legăturile C—C ale inelului ciclopentanic : legăturile C_9-C_{10} și $C_{10}-C_{11}$ sînt legături bogate în electroni în comparație cu legăturile



C_9—C_8, C_8—C_{12} şi C_{12}—C_{11}. Însă, aşa cum arată diversele ordine de legătură în inelul ciclopentanic, tăria legăturilor în acest inel nu este afectată de această diferenţă de distribuţie de sarcini. Acest efect pare a se datora, în primul rînd, delocalizării densităţii de la perechile de împrumut (C_9—C_{10} şi C_{10}—C_{11}) pe O_3 şi O_4, aşa cum se poate deduce din analiza orbitalilor moleculari individuali (fig. 8). Un alt aspect interesant se referă la legătura C_{15}—O_5, unde există o populaţie normală a orbitalului, dar ordinul legăturii este ceva mai mic decît acela observat în mod obişnuit. Dat fiind că aceste efecte se asociază cu un orbital molecular avînd o energie înaltă, reactivitatea moleculei în această poziţie poate fi ceva mai mare decît aceea a altor poziţii.

Analiza orbitalilor moleculari individuali a furnizat în cazul $PGF_{1\beta}$ informaţii interesante asupra naturii lor. Tabelul 3 cuprinde valorile nivelurilor de contur de densitate electronică pe baza cărora au fost trasate diagramele din figura 9. Luînd în consideraţie orbitalii moleculari ocupaţi din această figură, se poate constata că ultimul orbital molecular ocupat, OM 98 (cel mai înalt), este localizat la gruparea carboxil, în timp ce următorul orbital molecular, OM 97 (care are aproape aceeaşi energie ca şi OM 98), este delocalizat pe perechea de electroni neparticipanţi ataşată

Fig. 8. Populaţiile orbitale de bază şi ordinele de legătură în molecula $PGF_{1\beta}$ [după Ryan şi colab. (1470)].

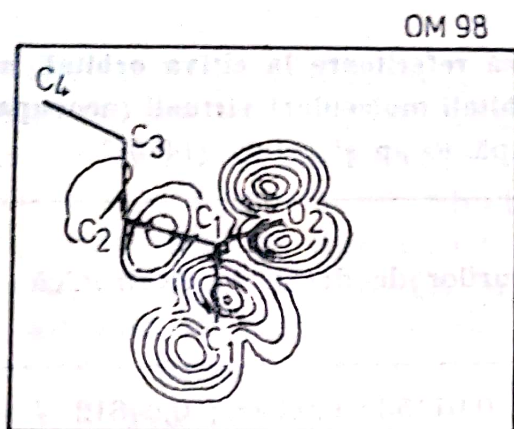
Tabelul 3. **Date de structură electronică referitoare la cîţiva orbitali moleculari ocupaţi şi cîţiva orbitali moleculari virtuali (neocupaţi) ai moleculei de $PGF_{1\beta}$** [după Ryan şi colab. (1470)]

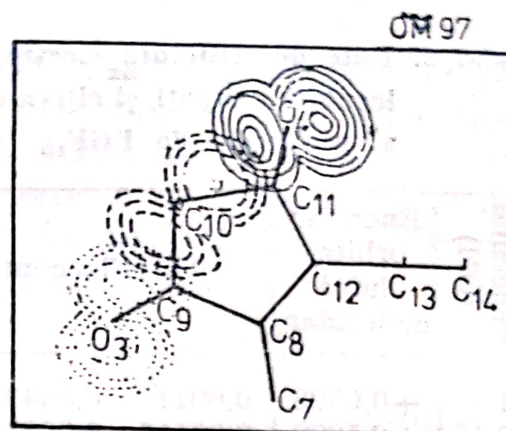
Orbitalul molecular (OM)	Energia* orbitalului molecular	Valorile contururilor de densitate electronică
101	+0,6523	0,00115 ; 0,00432 ; 0,01153 ; 0,02306 ; 0,04612
100	+0,5298	0,00115 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,04035 ; 0,05765 ; 0,08647
99	+0,3623	0,00115 ; 0,00288 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,02882
98	−0,1131	0,00115 ; 0,00288 ; 0,01153 ; 0,02306 ; 0,04612 ; 0,06918
97	−0,1188	0,00115 ; 0,00288 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,02882 ; 0,05765
96	−0,1387	0,00115 ; 0,00288 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,02882 ; 0,05188
95	−0,1505	0,00115 ; 0,00288 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,02882 ; 0,05188

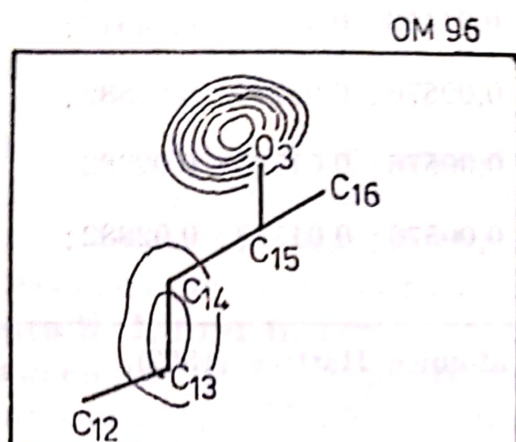
*Energia este exprimată în unităţi atomice Hartree (1552).

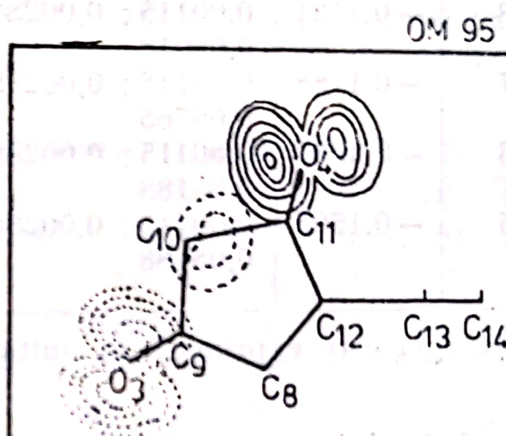
la inelul ciclopentanic şi pe atomii de carbon ai acestuia. OM 96 este, în primul rînd, o pereche de electroni neparticipanţi pe gruparea hidroxil ataşată la C_{15}, iar OM 95 este asemănător cu OM 97, cu excepţia numărului de noduri. În consecinţă, s-ar putea afirma că explicaţia bogăţiei de electroni a legăturilor C_9-C_{10} şi $C_{10}-C_{11}$ constă în delocalizarea perechilor de electroni neparticipanţi, aşa cum se poate vedea în OM 97 şi OM 95. Acest efect de delocalizare poate duce la o reactivitate crescută a legăturilor respective din inelul ciclopentanic.

Luînd în consideraţie orbitalii moleculari virtuali cu energie joasă (*low-lying virtual orbitals*) care par a prezenta interes pentru reacţiile implicînd un atac nucleofilic, se poate vedea că OM 99 este un orbital de tip π^+ şi, de asemenea, că energia acestuia este considerabil diferită de aceea a celorlalţi orbitali moleculari virtuali (OM 100 şi OM 101), ceea ce demonstrează importanţa sa probabilă ca loc al atacului nucleofilic. Următorul orbital molecular virtual (OM 100) este, de asemenea, un orbital de tip π^+ pe gruparea carboxil, dar orbitalul molecular urmînd acestuia (OM 101) este un orbital de tip σ^+, delocalizat pe întregul inel ciclopentanic.



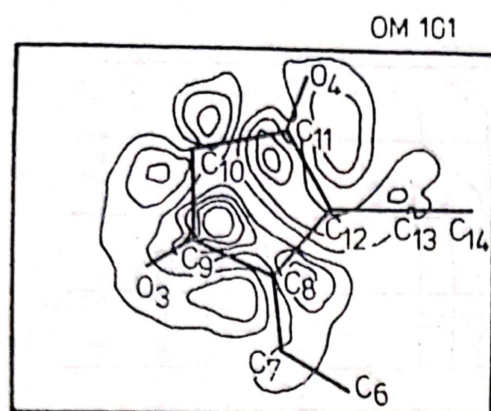


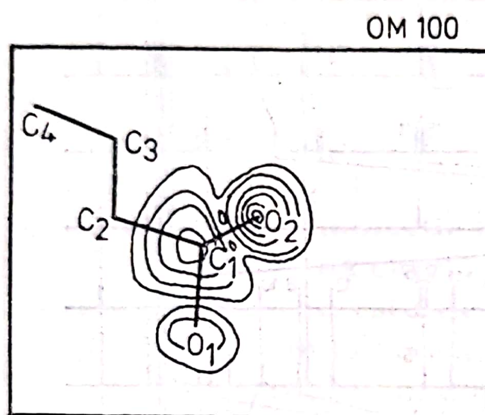




Din observațiile de mai sus privind orbitalii moleculari ai $PGF_{1\beta}$ reies ca fapte caracteristice, pe de o parte, acela că toți atomii de oxigen sînt participanți potențiali în reacțiile electrofilice [deși, conform datelor privitoare la conformația acestei molecule, obținute prin studii de cristalografie (4, 449, 810, 1398), gruparea carboxil și grupările hidroxil ale inelului ciclopentanic par a prezenta cea mai mare importanță din acest punct de vedere] și, pe de altă parte, acela că reacțiile nucleofilice sînt posibile, în special (sau exclusiv!), în regiunea cuprinzînd dubla legătură $C_{13}-C_{14}$.

Studiile de acest fel privind prostaglandinele sînt astăzi într-o fază de pionierat, dar se speră a se obține prin ele informații foarte prețioase asupra mecanismelor de acțiune ale acestor substanțe și, implicit, asupra structurii și funcției receptorilor prostaglandinici celulari (ceea ce ar permite și o riguroasă sistematizare a efectelor lor biologice). Pentru aceasta este necesar să se abordeze structurile orbitale moleculare ale tuturor prostaglandinelor în diversele lor conformații moleculare.





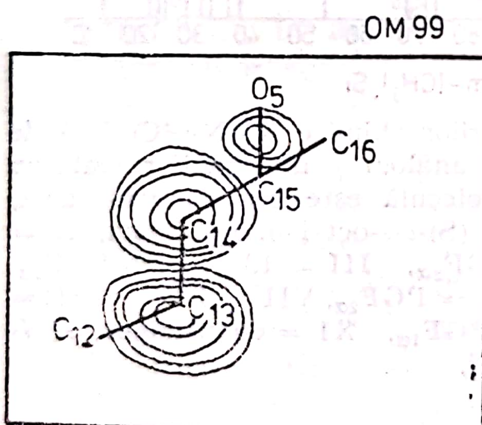


Fig. 9. Diagramele contururilor de densitate electronică în cîţiva orbitali moleculari ocupaţi (OM 95, OM 96, OM 97 şi OM 98) şi orbitali moleculari neocupaţi (OM 99, OM 100 şi OM 101) din molecula de $PGF_{1\beta}$. (Pentru identificarea contururilor fiecărui orbital molecular se va vedea tabelul 3.) În diagrame, planurile transmoleculare sînt:

OM 95: 2 unităţi atomice (u.a.) sub planul $C_9-C_{10}-C_{11}$(—) în planul $C_9-C_{10}-C_{11}$ (- - -) 2 u.a. deasupra planului $C_9-C_{10}-C_{11}$ (- - - -)

OM 96: 1,5 u.a. sub planul $C_{13}-C_{14}-C_{15}$

OM 97: 2 u.a. sub planul $C_9-C_{10}-C_{11}$ (—) în planul $C_9-C_{10}-C_{11}$ (- - -) 2 u.a. deasupra planului $C_9-C_{10}-C_{11}$ (- - -)

OM 98: în planul $O_1-C_1-O_2$

OM 99: 1,5 u.a. sub planul $C_{13}-C_{14}-C_{15}$

OM 100: 1 u.a. sub planul $O_1-C_1-O_2$

OM 101: în planul $C_9-C_{10}-C_{11}$ [după Ryan şi colab. (1470)].

Unele dintre datele de mai sus privind conformaţia moleculară a prostaglandinelor au fost confruntate experimental cu spectrele lor de rezonanţă magnetică nucleară (^{13}C) [spectre RMN (^{13}C)], precum şi cu acelea ale unor analogi prostaglandinici, rezultaţi din diverse substituţii chimice, în special în inelul ciclopentanic (365, 442, 1099). Figura 10 este o diagramă de corelaţie a deplasărilor chimice RMN (^{13}C) faţă de tetrametilsilan (TMS) ale unor prostaglandine şi ale unor analogi şi intermediari sintetici ai acestora. Comparaţia acestor spectre, şi în special a spectrelor esterilor metilici ai $PGF_{2\alpha}$ şi $PGF_{2\beta}$, oferă cîteva

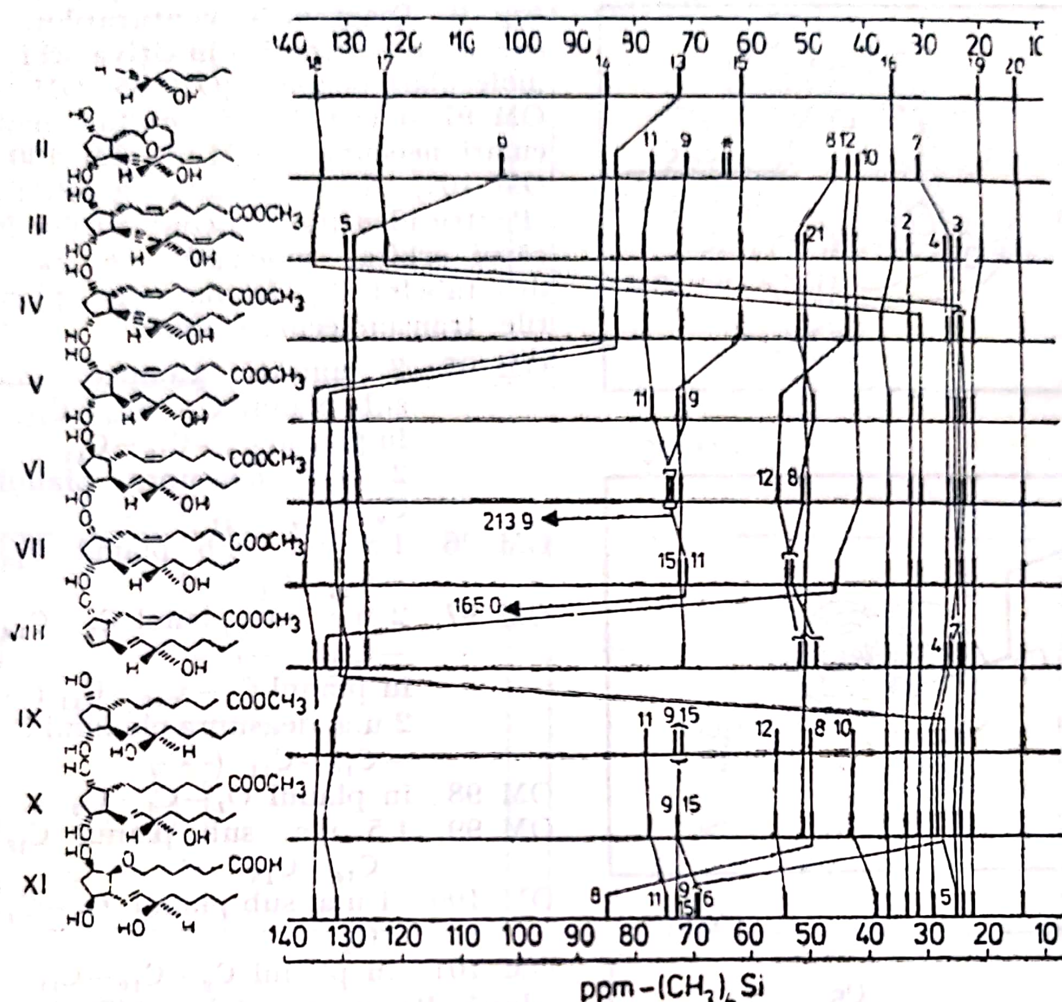


Fig. 10. Diagrama de corelaţie a deplasărilor chimice RMN-(^{13}C) faţă de $(CH_3)_4Si$ a unor prostaglandine şi a unor analogi şi intermediari sintetici ai acestora. Numerotarea atomilor în moleculă este cea convenţională, carbonul metoxilic esteric fiind C_{21} · I = (S)-*cis*-oct-1-in-3-ol-5-enă, II = = intermediar sintetic al 13-dehidro-$PGF_{3\alpha}$, III = 13-dehidro-$PGF_{3\alpha}$, IV = 13-dehidro-$PGF_{2\alpha}$, V = $PGF_{2\alpha}$, VI = $PGF_{2\alpha}$, VII = PGE_2, VIII= = PGA_2, IX = rac-15-*epi*-$PGF_{1\alpha}$, X = $PGF_{1\alpha}$, XI = enantiomer al 7-oxo-$PGF_{1\alpha}$ [după Cooper şi Fried (365)].

informaţii interesante privitoare la conformaţia moleculară a prostaglandinelor în soluţie şi la efectele de substituţie din inelul ciclopentanic asupra spectrelor RMN(^{13}C). Această comparaţie sugerează că inelul ciclopentanic al $PGF_{2\beta}$ nu are o conformaţie plană, ci are o aşa-numită conformaţie „jumătate scaun'' (*half-chair*) cu toţi cei patru substituenţi în poziţie pseudoecuatorială (480). Conformaţia plană are, în mod evident, tendinţe pronunţate de eclipsare, care interesează pe toţi cei patru substituenţi şi, ca atare, ea poate fi scoasă din discuţie. Numai conformaţia *half-chair* în care C_9, C_{10} şi C_{11} se află în acelaşi plan, iar C_8 şi C_{12} la distanţe egale deasupra şi sub acest plan, prezintă o situaţie



în afara oricărei posibilități de eclipsare. În această conformație molecula de $PGF_{2\beta}$ are o axă de simetrie C_2 „localizată", care trece prin C_{10} și bisectează legătura dintre C_8 și C_{12}. Axa C_2 este doar o axă „localizată", pentru că substituenții din pozițiile C_8 și C_{12} nu sînt identici. Aceasta este, probabil, cauza deviației (0,6 ppm) a deplasărilor chimice ale RMN (^{13}C) între C_9 și C_{11} față de echivalența presupusă. Diferența mare (4,2 ppm) a deplasărilor chimice RMN (^{13}C) între C_8 și C_{12} ar putea fi explicată prin efectul α al dublei legături *trans*, deși nu au fost încă produse date specifice pentru un astfel de efect la un carbon metinic (449). În ceea ce privește $PGF_{2\beta}$, gruparea hidroxil din poziția C_9 trebuie să fie pseudoaxială pentru a se putea păstra conformația *half-chair* mai sus menționată. Totuși, această conformație duce, cu multă probabilitate, la o contorsionare a moleculei mai mare decît este cazul pentru $PGF_{2\beta}$ în molecula căreia toți substituenții sînt pseudoecuatoriali. Astfel, nu este deloc surprinzător că la esterul metilic al $PGF_{2\alpha}$ semnalele C_8, C_9 și C_{12} se găsesc spre valori mai înalte ale cîmpului magnetic (perturbator) decît se găsesc aceste semnale la esterul metilic al $PGF_{2\beta}$. Este însă surprinzător că la această moleculă semnalul C_{10} se găsește la valori ușor scăzute ale cîmpului, în timp ce semnalul C_{11} se găsește la valori foarte scăzute ale sale.

Două observații sugerează că în seria PGF_α conformația *half-chair* a inelului ciclopentanic este esențială. Prima observație este aceea că, în prezența grupării hidroxil din poziția C_9, grupările hidroxil din pozițiile C_{11} și C_{15} ale $PGF_{2\alpha}$ pot fi sililate în mod preferențial prin reacție selectivă cu N-trimetilsilildietilamină (1850), ceea ce sugerează că gruparea hidroxil din poziția C_9 este stînjenită în mod semnificativ, așa cum era de așteptat a fi în conformația *half-chair*, în care ea este pseudoaxială. Cea de a doua observație este aceea că măsurarea constantei de cuplaj a protonilor C_8 și C_{12} ai esterului metilic al 13-dehidro-$PGF_{3\alpha}$ a furnizat cifre care sugerează existența unui unghi diedric foarte apropiat de 180°, ceea ce ar fi concordant cu conformația *half-chair*. Deoarece spectrele RMN(^{13}C) ale compușilor III, IV și V (fig. 10) prezintă numai diferențe explicabile pe baza efectelor cunoscute ale legăturilor duble și triple asupra atomilor de carbon α, β și γ, se poate conchide că și în compușii III și V există aceeași conformație *half-chair*. O problemă pe care o ridică aceste două observații este

aceea de a explica în ce mod trecerea de la o grupare hidroxil ecuatorială la una axială în poziția C_9 ($PGF_{2\beta} \rightarrow PGF_{2\alpha}$) produce o importantă deplasare în cîmp magnetic slab (aproximativ 2,9 ppm) în rezonanța C_{11}, cunoscut fiind că pentru ciclohexanoli o astfel de modificare produce o importantă deplasare în cîmp înalt (aproximativ 5,7 ppm) la carbonul γ corespunzător (1435). Această problemă comportă trei alternative: 1. inelul ciclopentanic al $PGF_{2\alpha}$ are o conformație substanțial diferită de aceea a inelului ciclopentanic al $PGF_{2\beta}$, în ciuda unei aparențe contrare; 2. ambele inele ciclopentanice au conformații esențial similare, însă diferențe minore de conformație produc modificări majore ale spectrelor lor RMN(^{13}C) și 3. ambele inele ciclopentanice au conformații substanțial asemănătoare, însă efectele de substituție induc modificări ale spectrelor RMN (^{13}C) care nu pot fi explicate atît timp cît natura acestor efecte nu este suficient de clară. Datele din fig. 10 privitoare la rezonanțele olefinice ale C_5 și C_6, pe de o parte, și ale C_{13} și C_{14}, pe de altă parte, la esterul metilic al $PGF_{2\alpha}$ (V) și esterul metilic al $PFG_{2\beta}$(VI) sînt controversate, dar ele sînt concordante într-o măsură mai mare cu datele teoretice respective și oferă posibilități mai ample de corelație a deplasărilor chimice RMN(^{13}C) cînd se ia în considerație întregul grup de compuși prostanoidici. (A se revedea mai sus datele referitoare la orbitalii moleculari ai prostaglandinelor.) Deplasările chimice RMN(^{13}C) ale C_5 și C_6 în cazul esterului metilic al $PGF_{2\alpha}$(V) sînt similare acelora din cazul 13-dehidro-$PGF_{2\alpha}$ (IV) și par a fi dependente, în special, de substituentul de la C_9, cum se întîmplă dealtfel și cu deplasările chimice RMN(^{13}C) ale C_{13} și C_{14}. Ambele perechi de atomi de carbon prezintă o dispersie crescîndă a spectrelor RMN(^{13}C) în seria de 9α-hidroxil-, 9β-hidroxil- și 9-oxo-substituenți ai PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ și $PGF_{2\beta}$ (V, VI,VII). În mod similar, spectrele RMN(^{13}C) ale C_{13} și C_{14} sînt mai distanțate în PGE_1 decît în $PGF_{1\alpha}$ (4,7 ppm față de 1,8 ppm) (1089). Este interesant de semnalat că există diferențe semnificative între spectrele RMN(^{13}C) ale 15-epimerilor $PGF_{1\alpha}$, în timp ce spectrele RMN(^{13}C) ale 15-epimerilor 13-dehidro-$PGF_{2\alpha}$ nu prezintă diferențe semnificative și că aceleași constatări sînt posibile și din analiza spectrelor RMN (^{1}H) ale acestor compuși. Este, de asemenea, interesant faptul că există și din alt punct de vedere un paralelism între acești compuși: C_{15}-epimerii

tuturor compuşilor prostanoici 13,14-olefinici şi ai intermediarilor lor s-au dovedit a fi uşor separabili prin cromatografie în strat subţire, în timp ce C_{15}-epimerii derivaţilor lor 13,14-acetilenici s-au dovedit a fi practic inseparabili pe această cale (365). Se pare, deci, că legătura olefinică este în stare să menţină epimerii ca entităţi uşor de diferenţiat (probabil ca urmare a unei rotaţii dificile), pe cînd legătura acetilenică cu simetrie cilindrică nu este în stare să-i menţină într-o astfel de stare. Aceste observaţii pot fi puse în legătură cu tendinţa $PGF_{2\alpha}$ de a forma micelii, între anumite limite de concentraţie (365), ceea ce ar fi în concordanţă cu tendinţele de deplasare chimică RMN(^{13}C) observate şi în alte sisteme micelare (1227).

Acest ultim aspect ar putea fi corelat şi cu rolul pe care îl joacă acizii graşi precursori (AGP) ai prostaglandinelor în morfofiziologia membranelor celulare. Este neîndoielnic că ei reprezintă nu numai importanţi factori funcţionali, ci şi importante unităţi structurale în blocurile fosfolipidice ale acestora. Studii recente de structură fizică a membranelor celulare, efectuate prin analiza difracţiei razelor X şi spectroscopie RMN (1728—1730), au permis şi determinarea caracteristicilor conformaţionale ale moleculei acidului arahidonic (AA), unul dintre AGP imediaţi ai unor prostaglandine din seriile E şi F. Molecula AA prezintă, de asemenea, o conformaţie în U şi măsoară în lungime aproximativ 2 nm, cu limite de deformabilitate între 1,2 şi 2,5 nm.

Rolul prostaglandinelor în mediaţia chimică la nivel celular

Din datele şi observaţiile prezentate în secţiunea precedentă reiese că şi în cazul prostaglandinelor, ca dealtfel şi în acela al altor numeroase substanţe biologic active, tentativa de a caracteriza interacţiunea lor cu receptorii biologici pe baza unor criterii fizice de reactivitate moleculară urmăreşte, înainte de toate, înţelegerea mecanismelor moleculare prin care se realizează activarea acestor receptori de către substanţele biologic active specifice. Stu-

diul relației dintre structurile moleculare ale acestor substanțe și răspunsurile biologice pe care ele le induc ca urmare a interacțiunii lor cu receptorii specifici are la originea sa presupunerea că anumiți parametri structurali ai moleculei active sînt recunoscuți de către anumite părți componente ale receptorului specific și că interacțiunea consecutivă dintre aceste două elemente poate fi descrisă în termenii în care se prezintă orice reacție chimică. Cunoașterea structurii și a conformației moleculei active este, prin urmare, una dintre condițiile preliminare esențiale ale cunoașterii parametrilor responsabili de reactivitatea moleculară. Calculele de mecanică cuantică rezolvă numai o parte a acestei necesități. În ciuda unor limite, suficient de binecunoscute, ale studiilor teoretice asupra conformațiilor moleculare, limite impuse în special de natura obligatoriu aproximativă a procedeelor teoretice folosite pentru a opera cu sisteme mari, complexe, astfel de studii se execută pe scară din ce în ce mai largă, așteptîndu-se de la ele informații din ce în ce mai mult conforme cu realitatea (148, 612, 1810). Pînă acum însă, cu excepția a foarte puține cazuri de molecule complet rigide, nici datele experimentale referitoare la conformația moleculară, nici modelele conformaționale calculate teoretic nu au furnizat mai mult decît unele indicații privind structurile implicate în interacțiunile biologice. Totuși, avantajul foarte important al unui studiu teoretic corect de structură moleculară este acela că rezultatele lui conțin mai mult decît simple date conformaționale. Structura electronică a conformațiilor optime ale moleculelor active poate fi obținută din funcțiile de undă corespunzătoare, iar comportamentul lor chimic poate fi studiat pe seama datelor fizico-chimice rezultante. Parametrii care determină reactivitatea moleculelor biologic active pot fi stabiliți pe baza metodelor și formalismelor dezvoltate de chimia cuantică. Etapele implicate în caracterizarea activității biologice prin parametrii reactivității moleculare ar include: (1) identificarea fragmentelor moleculare din substanța activă care ar putea reprezenta părțile reactive, adică acele părți care sînt capabile să reacționeze direct cu anumiți receptori; (2) plasarea în spațiu a părților reactive ale moleculei și modificările de ordin energetic cele mai probabile induse în conformația ei prin interacțiuni moleculare; (3) interferențele posibile în interacțiunile și legăturile chimice specifice implicate în com-

plexul substanță-receptor și efectul mediului asupra acestor interacțiuni și legături și (4) evaluarea consecințelor posibile ale interacțiunilor specifice substanță-receptor asupra conformației și structurii electronice a receptorului macromolecular și a complexului substanță-receptor.

În ceea ce privește prostaglandinele, cunoștințele dobîndite pînă astăzi referitoare la primele două etape au fost prezentate în secțiunea precedentă. În cele ce urmează vor fi prezentate date și observații în legătură cu ultimele două etape și, în special, cu cea de-a treia.

Rolul biologic fundamental al prostaglandinelor, și anume acela de modulator al acțiunilor hormonale, al transmisiei nervoase și al schimburilor ionice celulare (794, 1448, 1659), procese care stau la baza tuturor sau, cel puțin, a majorității efectelor lor biologice, este indisolubil legat de funcția sistemului adenilciclază-AMP ciclic-fosfodiesterază (AC-AMPc-FDE) (fig. 11). Acțiunile biologice ale hormonilor sînt, în general, mediate de AMPc, care — din acest motiv — este considerat cel de-al doilea mediator (1659) sau cel de-al treilea mediator celular (1235) al efectelor lor (fig. 12). Prostaglandinele induc fie o creștere, fie o scădere a concentrației AMPc tisular în funcție de particularitățile țesuturilor respective (675, 1279, 1489), mecanismul principal al acestor acțiuni fiind activarea sau, respectiv, inhibiția AC, enzima care controlează transformarea ATP în AMPc (alternativa constînd din inhibiția sau, respectiv, activarea FDE, enzima care realizează deciclarea AMPc, este, în orice caz, de importanță minoră) (58, 1448, 1659). De exemplu, PGE_1 stimulează activitatea AC în miocard, țesutul

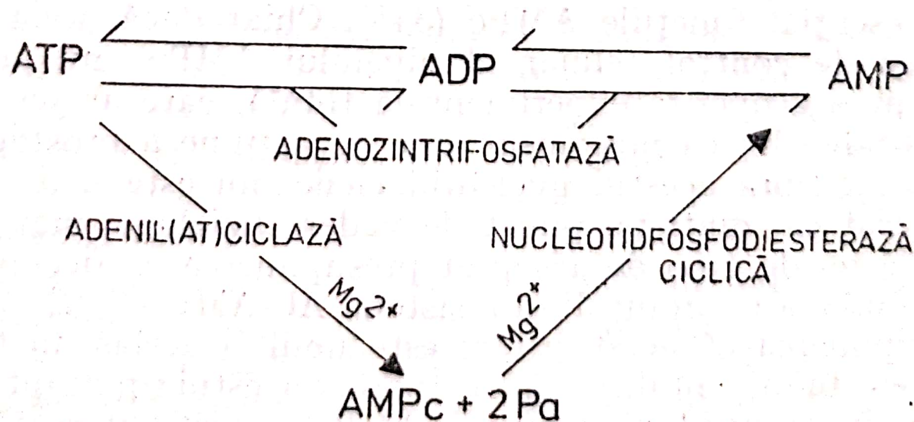


Fig. 11. Sistemul AC-AMPc-FDE [modificat după Sutherland și colab. (1659)].

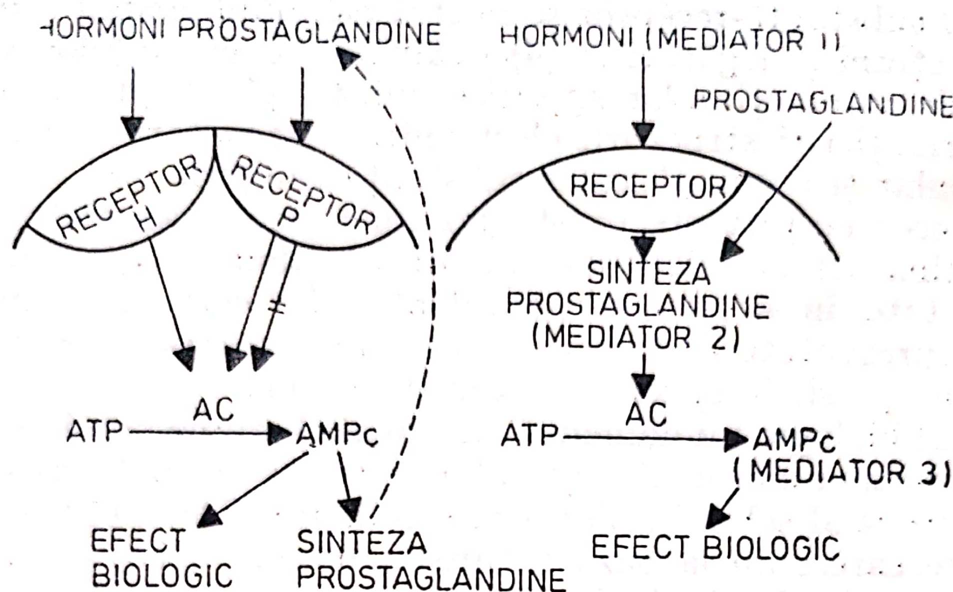


Fig. 12. Mecanisme posibile de acțiune a prostaglandinelor asupra sistemului celular AC-AMPc-FDE [după Nakano (1235)].

pulmonar, țesutul osos, leucocit, trombocit, hipofiza anterioară, glanda suprarenală și *corpus luteum* și inhibă activitatea ei în tubii colectori renali, medulara renală, vezicula biliară, stomac, țesutul adipos și țesutul cerebral (1235). Un sistem celular de control de tip *feed-back* a fost incriminat în reglarea concentrației de AMPc de către prostaglandine în țesuturi: creșterea nivelului AMPc activează sinteza și/sau eliberarea de prostaglandine, care, la rîndul lor, exercită o acțiune inhibitoare asupra AC (*feed-back* negativ) (793—795). Se susține, de asemenea, că eliberarea de prostaglandine după stimulare hormonală poate activa fluxul de Ca^{2+} și Na^{+}, ioni care s-au dovedit a modifica în mod esențial funcțiile AMPc (345). Chiar dacă acest mecanism de control celular al nivelului AMPc nu are în prezent o acoperire experimentală totală, care ar justifica acreditarea lui ca mecanism unic de acțiune a prostaglandinelor asupra acestui nucleotid ciclic, nu este mai puțin adevărat că, dintr-un punct de vedere fiziologic mai larg, este la fel de greu de acceptat presupunerea că fiecare tip de celulă are propriul său sistem AC-AMPc-FDE, ca și presupunerea că acest sistem este unul și același în toate celulele, indiferent de tipul lor. Ipoteza acestui tip de interacțiune între prostaglandine și AMPc a fost avansată, în special, pentru prostaglandinele seriei E și s-a susținut că ea nu poate fi extinsă la cele din seria F, care, cu toate

că adesea se dovedesc a fi mai active decît cele dintîi, influențează mai puțin sistemul AC-AMPc-FDE celular (794, 1154). Totuși, date recente asupra dinamicii concentrațiilor de AMPc în țesuturi cu caractere morfofuncționale diferite sub tratament cu prostaglandine exogene (1333) au arătat că atît PGA_1, cît și $PGF_{2\alpha}$ sînt stimulatori puternici și de lungă durată ai AC și, implicit, ai sintezei AMPc în ficat, mucoasa intestinală și creier, în timp ce PGE_1 are un efect similar numai asupra AC cerebrale, un efect invers asupra AC hepatice și nici un efect asupra AC din mucoasa intestinală (tabelul 4). Diferențele dintre PGA_1 și PGE_1 în influențarea sistemului AC-AMPc-FDE în celule morfofuncționale identice par surprinzătoare, dacă se ține seama că PGA_1 derivă direct din PGE_1 și se obține printr-o foarte mică modificare a jumătății ciclopentanice a moleculei acesteia: ea este un $\Delta^{10,11}$-analog al PGE_1, rezultat prin eliminarea unei molecule de apă din molecula de PGE_1 (795, 1279). Prin urmare, s-ar putea spune că prezența grupării hidroxil în poziția C_{11} și, bineînțeles, modificările conformaționale pe care ea le antrenează sînt singurele diferențe de structură chimică între PGA_1 și PGE_1 pe baza cărora s-ar putea explica reactivitatea moleculară diferită a acestor prostaglandine în interacțiunile lor cu sistemul AC-AMPc-FDE. Cu alte cuvinte, în comparație cu PGA_1, prezența grupării hidroxil în poziția C_{11} a inelului ciclopentanic al PGE_1 pare a fi responsabilă de deprimarea, anularea sau inversarea acțiunii sale asupra sistemului AC-AMPc-FDE în funcție de particularitățile morfofuncționale ale țesuturilor. Această constatare este cu atît mai surprinzătoare, cu cît (1) calculele efectuate prin procedeul SCF *(Self Consistent Field)* privind molecula de $PGF_{1\alpha}$ (această moleculă prezintă, de asemenea, C_{11} într-o formă hidratată) au demonstrat că legăturile C_9-C_{10} și $C_{10}-C_{11}$ sînt foarte bogate în electroni și, ca atare, sînt susceptibile de a suferi un efect de delocalizare electronică, care poate duce la creșterea reactivității acestor legături; (2) calcule similare efectuate de noi (1210) asupra moleculei de adrenalină, în formă neionică, ionică și hidratată, au evidențiat un aranjament de o remarcabilă regularitate al sarcinilor atomice negative și pozitive în inelul catecolic al ultimei forme, despre care se știe că este forma moleculară cea mai reactivă a adrenalinei și, în sfîrșit, (3) $PGF_{2\alpha}$, care conține de asemenea o grupare hidroxil în poziția C_{11} a inelului ciclo-

pentanic prezintă efecte asupra sistemului celular AC-AMPc-FDE aproape identice cu acelea ale PGA_1, care nu conține această grupare hidroxil și diferite de acelea ale PGE_1, care o conține. În acest context, trebuie reamintit că nu există nici o diferență structurală între lanțurile laterale ale PGA_1 și PGE_1. De asemenea, trebuie subliniat faptul că dubla legătură suplimentară care există în lanțul lateral carboxilic al $PGF_{2\alpha}$ (dubla legătură C_5-C_6) pare a nu fi în relație nici cu similitudinea dintre PGA_1 și $PGF_{2\alpha}$ și nici cu disimilitudinea dintre PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ în influențarea sistemului AC—AMPc—FDE. Prin urmare, la nivelul nostru actual de cunoștințe, în cazul acestor prostaglandine există unele incongruențe între datele teoretice și cele experimentale privind relațiile structură-funcție. În explicarea acestor incongruențe ar putea fi luate în considerație următoarele ipoteze: (1). Este posibil să existe un sistem AC—AMPc—FDE hepatic care diferă, în mod esențial, de sistemul AC—AMPc—FDE din alte țesuturi [experiențele mai vechi ale lui Sutherland și colab. (1659), ca și observații personale recente (1330, 1334, 1335) sînt concordante cu această ipoteză]; (2). Celulele de diverse tipuri diferă unele de altele mai curînd prin receptorii lor prostaglandinici decît prin sistemele lor AC—AMPc—FDE. În legătură cu această ultimă ipoteză, trebuie menționat că Johnson și Ramwell (851) au constatat că unele sisteme enzimatice membranice conțin grupări funcționale sulfhidril care sînt sensibile la prostaglandine și că există o evidență experimentală suplimentară privind nu numai implicația directă a grupărilor tiol în „fixarea" (1217) și acțiunea prostaglandinelor (848, 853) la nivelul receptorului celular specific, ci și implicația acestor grupări într-o varietate de procese fiziologice „clasice" importante, cum sînt acțiunile adrenergice și colinergice (361, 1744) sau schimburile ionice transmembranice (1660), care sînt, de asemenea, în relație cu funcția sistemului celular AC—AMPc—FDE. Această presupunere este concordantă cu constatarea noastră că AMPc hepatic prezintă o remarcabilă „radiorezistență" (1334) și cu conținutul de grupări sulfhidrilice libere mult mai mare în țesutul hepatic decît în creier și mucoasa intestinală (1332). Aceste observații sînt cu atît mai interesante, cu cît s-a dovedit că grupările tiol pot interacționa cu partea activă a receptorului, influențîndu-i conformația molecu-

Tabelul 4. **Dinamica modificărilor concentrațiilor de AMPc în diverse țesuturi de șobolan induse prin tratament cu prostaglandine** [după Păușescu și colab. (1333)]

Loturi experimentale		PGA₁ (72)			PGE₁ (104)			$PGF_{2\alpha}$ (96)		
		Ficat	Mucoasă intestinală	Creier	Ficat	Mucoasă intestinală	Creier	Ficat	Mucoasă intestinală	Creier
Control (PGA_1, $PGF_{2\alpha}$ −15; PGE_1 −10)		0,22±0,19	0,12±0,09	0,40±0,10	0,33±0,14	0,27±0,12	0,36±0,14	0,22±0,19	0,12±0,09	0,40±0,10
După tratament	24 ore	0,70±0,12[b]	1,50±0,26[b]	1,50±0,19[c]	0,40±0,11	0,37±0,11	1,50±0,04	0,49±0,14	1,28±0,26[b]	0,88±0,27
	48 ore	0,80±0,11[b]	0,90±0,26[a]	1,20±0,16[b]	0,11±0,02[a]	0,16±0,03	1,60±0,03	0,83±0,14[c]	1,44±0,14[c]	1,28±0,30[a]
	3 zile	0,45±0,07[a]	2,00±0,49[b]	1,35±0,20[b]	0,04±0,01[c]	0,40±0,06	2,00±0,40	0,67±0,17[b]	1,56±0,32[a]	1,32±0,10[b]
	5 zile	0,51±0,09[a]	1,61±0,28[b]	1,45±0,23[b]	0,07±0,02[c]	0,30±0,07	1,10±0,20	0,62±0,18[b]	0,88±0,30[a]	1,12±0,18[b]
	7 zile	0,60±0,15[a]	1,30±0,16[c]	0,95±0,13[b]	0,06±0,02[c]	0,15±0,04	1,30±0,40	0,74±0,20[b]	0,74±0,21[a]	1,14±0,20[b]
	10 zile	0,30±0,05	1,65±0,09[c]	0,96±0,15[b]	0,11±0,05	0,25±0,07	1,00±0,30	0,50±0,08[b]	1,07±0,25[b]	1,73±0,25[c]
	12 zile	0,45±0,12	1,55±0,14[c]	1,15±0,20[b]	0,13±0,04	0,11±0,05	2,00±0,60[a]	0,60±0,28	1,00±0,15[c]	1,88±0,35[b]
	15 zile	0,45±0,07[a]	1,05±0,18[b]	1,50±0,19[b]	0,30±0,06	0,21±0,10	3,20±1,50[a]	0,67±0,27	0,92±0,18[b]	1,16±0,24[a]
	18 zile	0,55±0,15	1,10±0,24[b]	1,05±0,24[a]	0,20±0,04	0,07 0,02[a]	1,20±0,40	0,56±0,10[a]	1,22±0,19[b]	1,00±0,24[b]

Concentrații medii ± E.S.M. Numărul de animale este dat în paranteze. Tratament PGA_1 și $PGF_{2\alpha}$ — 4,5 μg/100 g/zi × 5 zile; PGE_1 — 5 μg/100 g/zi × 5 zile (intraperitoneal). Fiecare valoare reprezintă media a 8–14 determinări de AMPc. Concentrațiile de AMPc sînt exprimate în ng/g țesut/60 min (incubație la 37 °C). Semnificații statistice (față de control): a = $p < 0{,}05$; b = $p < 0{,}01$; c = $p < 0{,}001$.

lară [așa cum sugerează observațiile privind receptorul acetilcolinic (909, 910)] și este probabil ca ele să influențeze în mod corespunzător și conformațiile moleculare ale prostaglandinelor; (3) Intervenția unuia sau mai multor factori, încă neindentificați, într-una sau mai multe dintre etapele consecutive fixării prostaglandinelor pe receptorul specific poate fi luată în considerație ca o explicație plauzibilă a diferențelor de acțiune a prostaglandinelor asupra sistemului celular AC—AMPc—FDE.

Receptorul prostaglandinic nu este doar un fapt prezumtiv. Constatările lui Johnson și Ramwell (853) și Kuehl și Humes (981, 983) — potrivit cărora efectele unor prostaglandine asupra contracției mușchiului neted uterin sau colic sînt inhibate prin tratament prealabil cu 1,4-ditiotreitol (DTT) sau *p*-hidroximercuribenzoat (PHMB), iar inhibiția astfel produsă este anulată sau atenuată prin tratament consecutiv cu compuși tioloici [(5,5-ditio-*bis*-(2-nitrobenzoat), DTNB] sau antagoniști competitivi ai prostaglandinelor, cum este acidul 7-oxo-13-prostinoic (555) — constituie o bază experimentală importantă, care confirmă existența acestui receptor. DTT este un agent reducător al legăturii disulfidice (cu formare minimă de amestec disulfidic) (340) și produce inhibiția, dependentă de doză și timp, a răspunsului mușchiului neted la prostaglandine din serii diferite (PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$), fără a inhiba răspunsurile lui la 5—HT și ACh. DTNB este, dimpotrivă, un agent oxidant al grupării sulfhidril și nu are efect asupra răspunsului mușchiului neted la prostaglandine, dar este capabil să anuleze inhibiția acestui răspuns indusă de DTT. Un agent alchilant al grupărilor sulfhidrilice, N-etilmaleimida (NEM), poate preveni acțiunea DTNB, deși singur nu influențează în nici un fel răspunsul mușchiului neted la prostaglandine, iar β-mercatoetanolul are un efect similar, însă mai puțin intens. De asemenea, prostaglandinele (în concentrații submaximale) sau acidul 7-oxo-13-prostinoic atenuează inhibiția răspunsului la prostaglandine indusă de DTT. PHMB este un agent complexant al grupărilor sulfhidril și produce, ca și DTT, inhibiția răspunsului mușchiului neted la prostaglandine, acest efect fiind anulat de β-mercaptoetanol. Faptul că atît agenți disulfidici, cît și agenți sulfhidrilici, inhibă în mod reversibil acțiunea prostaglandinelor sugerează că ei reacționează cu o componentă proteică sau

un complex proteic implicat în acțiunea acestora. Mai mult, în condiții în care răspunsul la prostaglandine este inhibat total, acțiunea altor agoniști rămîne neafectată, ceea ce înseamnă că această componentă proteică este receptor specific pentru prostaglandine. Sensibilitatea ei la prostaglandine este condiționată de integritatea legăturilor disulfidice în receptorul prostaglandinic, fapt atestat de inhibiția răspunsului la prostaglandine indusă de DTT. Următoarele observații demonstrează că DTT inhibă răspunsurile celulare la prostaglandine prin reducerea legăturilor disulfidice: (1) inhibiția poate fi anulată de o concentrație echimolară de DTNB, agent oxidant sulfhidrilic, care singur n-are nici un efect asupra răspunsului la prostaglandine; (2) efectul DTNB poate fi prevenit prin NEM, agent alchilant sulfhidrilic, care singur n-are nici un efect asupra acestui răspuns; (3) NEM potențează acțiunea inhibitoare a DTT, dacă acțiunea lui urmează și nu precede pe aceea a DTT, ceea ce înseamnă că el reacționează cu grupările sulfhidrilice nou formate; (4) DTT reduce sensibilitatea receptorului la prostaglandine, dar crește sensibilitatea lui la antagoniști competitivi ai acestora și, în sfîrșit, (5) atît prostaglandinele, cît și acidul 7-oxo-13-prostinoic, un antagonist competitiv specific al lor, conferă protecție împotriva inhibiției produse de DTT, probabil prin punerea în indisponibilitate (față de efectul său reducător) a acelor grupări disulfidice ale componentei proteice a receptorului, care sînt esențiale pentru acțiunea prostaglandinelor, grupările sulfhidrilice rezultante devenind astfel accesibile pentru readucerea lor la forma originală prin alchilare sau reoxidare. În ceea ce privește rezultatele experiențelor cu PHMB, ele conduc spre concluzii similare. PHMB reacționează, preferențial și reversibil, cu grupările sulfhidrilice disponibile, și nu cu cele disulfidice (397). Reversibilitatea completă a inhibiției răspunsului mușchiului neted la prostaglandine produsă de PHMB, reversibilitate realizată de compușii tiolici, demonstrează, de asemenea, că părțile reactive ale receptorului prostaglandinic sînt accesibile pentru moleculele lipofobe. Acest fapt este atestat și de constatarea că derivatul sulfonic al PHMB, care are o natură lipofobă, este echipotent cu PHMB în inhibiția acțiunii prostaglandinelor (853). Inhibiția răspunsului la prostaglandine atît de către agenți disulfidici, cît și de către agenți sulfhidrilici,

poate fi considerată ca rezultatul unei modificări conformaționale a componentei proteice a receptorului prostaglandinic [conform opiniilor lui Johnson și Ramwell (851) și Kuehl și Humes (981, 983), receptorul prostaglandinic ar fi un complex lipoproteic]. Această modificare conformațională este reversibilă, ceea ce înseamnă că în interacțiunea receptor-prostaglandină componenta proteică a celui dintîi nu este denaturată sau este denaturată numai atît încît, dacă nu este posibilă restaurarea ei completă, ea revine, cel puțin, la o conformație moleculară care îi asigură sensibilitatea față de prostaglandine. Nu este însă mai puțin adevărat că agenții tiolici pot realiza inhibiția răspunsului la prostaglandine nu numai pe această cale, ci și prin interacțiune cu grupări disulfidice sau sulfhidrilice care condiționează alte etape ale răspunsului celular. De exemplu, s-a constatat că grupările sulfhidrilice, care reacționează cu DTNB, sînt indispensabile și pentru activitatea optimă a AC (909). Este interesant de semnalat că, în ciuda diferențelor morfofuncționale dintre celula musculară netedă și trombocit, rezultate similare acelora prezentate mai sus au fost obținute în experiențe privind efectul PGE_1 și PGE_2 asupra agregării trombocitare, atît sub acțiunea ADP (853), cît și sub acțiunea radiațiilor ultraviolete (849), dar aceste rezultate sînt controversate (437). Faptul că aceste radiații acționează prin peroxidarea lipidelor din membrana celulară (1394) și că ele modifică răspunsul trombocitelor la prostaglandine este o dovadă a complexității chimice a receptorului prostaglandinic, a cărui componentă lipidică pare a juca însă un rol mai puțin important decît cea proteică. Demonstrația importanței minore a componentei lipidice a receptorului prostaglandinic rezidă în aceea că un inhibitor eficient al reducerii grupărilor disulfidice, cum este DTNB, poate nu numai să anuleze efectul radiației ultraviolete asupra răspunsului trombocitar la PGE_1 cînd este aplicat înainte de iradiere, ci îl poate preveni chiar cînd este aplicat în cursul iradierii (849). Așadar, pentru asigurarea afinității specifice a receptorului prostaglandinic, integritatea grupărilor disulfidice în componenta sa proteică pare a fi mai importantă decît menținerea unui grad de saturație în componenta sa lipidică.

Față de alți receptori hormonali despre care se știe că sînt localizați în/pe membrana celulară [receptorii

pentru ACTH, insulină, angiotensină, coriogonadotropină-lutropină (396, 404, 596, 698, 1045, 1097, 1183, 1412, 1413)] sau în citoplasmă [receptorii pentru hormoni estrogeni (841, 1097)], datele privind localizarea receptorilor prostaglandinici în celule sînt mai puțin certe. Pînă în prezent, au fost obținute „preparate" de receptori prostaglandinici din miometru (1097), ovar (1412), țesut adipos (890), ficat (1565), mucoasă gastrică (1194), epiteliu intestinal (887), rinichi, corticala glandei suprarenale (425), tiroidă (1217), limfocit (1186), timocit (1520), eritrocit (595) și trombocit (1163). Există, totuși, o evidență recentă, deloc neglijabilă, care demonstrează că, cel puțin în cazul celulelor din *corpus luteum* bovin, receptorii pentru unele prostaglandine din seriile E (934, 1412, 1414, 1415) și F (934, 1386, 1416) se află la suprafața plasmalemei. Această evidență este, în general, unanimă asupra parametrilor funcționali ai acestor receptori [efectele timpului de contact și ale temperaturii asupra fixării prostaglandinelor, dependența acestui proces de *p*H-ul mediului membranic, de conținutul proteic din membrane și de concentrație prostaglandinelor (934, 1386, 1420)], dar este oarecum contradictorie în privința naturii fixării prostaglandinelor de către receptorii lor. Această contradicție este generată, în special, de observațiile privitoare la receptorii pentru $PGF_{2\alpha}$ din membranele celulare de *corpus luteum* bovin, al căror caracter eterogen (934, 1414, 1415) a sugerat împărțirea lor în două categorii, și anume o categorie de receptori cu afinitate mare și capacitate (de fixare) mică și o categorie de receptori cu afinitate mică și capacitate mare (1416, 1417, 1420). În cazul receptorilor cu afinitate mare, valoarea K_d se situează, potrivit cifrelor raportate de diverși cercetători (934, 1386, 1417, 1418, 1420), între 1 și 5 nM, iar în cazul receptorilor cu afinitate mică, între 16 și 38 nM. [Unele date sugerează însă că în *corpus luteum* bovin există numai o singură categorie de receptori pentru prostaglandine, și anume receptori cu afinitate joasă (934, 1386).] Această eterogenitate a receptorilor pentru $PGF_{2\alpha}$ nu pare a se datora unei cooperativități negative sau vreunui alt fenomen (de exemplu, polimerizarea ligandului sau eterogenitatea acestuia), ci exclusiv existenței, în structura lor, a unor zone receptoare cu afinități „discrete" (1419). Este interesant că, în vreme ce PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ nu au, în mod virtual, nici o afinitate pentru receptorii

pentru coriogonadotropină-lutropină şi invers (1413, 1414, 1416, 1417), între receptorii pentru PGE_1 şi $PGF_{2\alpha}$ s-a dovedit a exista o oarecare suprapunere de specificitate (PGE_1 şi $PGF_{2\alpha}$ au, fiecare faţă de receptorii celeilalte, o afinitate de 120 ori mai mică), ceea ce a sugerat denumirea de receptori „discreţi". Mai mult, în timp ce fixarea coriogonadotropinei-lutropinei şi a prostaglandinelor din seria E la receptorii membranici respectivi din *corpus luteum* bovin se află într-o evidentă corelaţie cu activarea AC în celulele respective (1134, 1136), fixarea $PGF_{2\alpha}$ la receptorii ei membranici din acest organ nu pare a fi în legătură cu activarea acestei enzime (1136).

Aşa cum reiese din analiza efectelor unor fosfolipide şi ale unor enzime lipolitice şi proteolitice asupra receptorilor membranici pentru prostaglandine din *corpus luteum* (1420), aceşti receptori sînt macromolecule proteice, care reclamă prezenţa unor lipide şi fosfolipide membranice specifice pentru a-şi desfăşura activitatea de fixare a prostaglandinelor (111, 1378, 1379, 1413, 1414, 1428). Dintre fosfolipide, sfingomielina s-a dovedit a juca un rol foarte important în activitatea receptorilor prostaglandinici, rol stabilit prin evaluarea comparativă a eficacităţii acestui fosfolipid în restaurarea capacităţii de fixare a prostaglandinelor de către aceşti receptori după alterarea ei prin acţiunea unor enzime lipolitice sau proteolitice. De exemplu, tripsina, pronaza, lipaza şi fosfolipaza A reduc drastic capacitatea receptorilor membranici din *corpus luteum* de a fixa $PGF_{2\alpha}$ în timp ce fosfolipaza C şi neuraminidaza au o acţiune similară, dar mai puţin drastică. Lecitina şi lizolecitina au efecte aproape la fel de puternice ca şi fosfolipaza A asupra acestor receptori şi potenţează în mod considerabil acţiunea fosfolipazei C asupra lor. În ordine crescîndă a eficacităţii, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina şi sfingomielina reduc sau aproape anulează (cazul celei din urmă) efectul fosfolipazei C asupra acestor receptori, iar ele nu au nici o influenţă asupra efectului fosfolipazei A asupra lor. Această observaţie ar putea fi explicată prin faptul că cele două fosfolipaze hidrolizează selectiv diferitele părţi ale moleculelor fosfolipidice [fosfolipaza A produce clivajul legăturilor β-esterice, pe cînd fosfolipaza C produce clivajul grupărilor hidrofilice exterioare (111)]. Aceste observaţii par a fi destul de edificatoare asupra faptului că funcţia receptorilor prostaglandinici din mem-

branele celulare implică sfingomielina într-o măsură mai importantă și că implicația ei în acest proces are mai mult decît un caracter cofactorial, are un caracter specific. Alți agenți, neenzimatici, în stare să inducă modificări chimice în proteinele membranice, cum sînt NEM (dar nu și alți agenți alchilanți ai grupărilor SH), tetranitrometanul, dinitrofluorobenzenul și anhidrida acetică, inhibă funcția acestor receptori, ceea ce arată că radicalii, tirozil, histidil, amino și triptofanul (izolat sau în cooperare), nu însă și grupările SH, sînt implicați, de asemenea, în interacțiunea receptor-$PGF_{2\alpha}$ în membranele celulare din *corpus luteum* (1420) și, ceea ce este mult mai important, arată că receptorii prostaglandinici din membranele celulare (sau din zona citoplasmatică imediat submembranică) prezintă particularități funcționale însemnate de la un tip de celulă la altul (de exemplu, celula musculară netedă și celula endocrină). În cursul cercetărilor sale privind receptorii pentru prostaglandine din *corpus luteum*, Rao (1417) a observat că, în absența Ca^{2+}, specificitatea lor pentru aceste prostaglandine și capacitatea lor de a le fixa scad foarte mult. Dintre cele două categorii de receptori pentru $PGF_{2\alpha}$ din *corpus luteum*, menționate mai înainte, numai receptorii cu afinitate mare și capacitate mică prezintă o dependență evidentă față de cationi, iar cationii bivalenți par a fi mai eficienți decît cei monovalenți în influențarea acestor receptori. Dependența lor de acești cationi nu are, în prezent, o explicație certă. Este posibil ca existența unor efecte alosterice între centrii membranici care fixează cationii și receptorii pentru $PGF_{2\alpha}$ să producă modificări conformaționale în membrana celulară în stare să reveleze receptorii pentru $PGF_{2\alpha}$ cu afinitate mare (1417, 1551). Din punct de vedere funcțional, se poate face analogie între receptorii pentru $PGF_{2\alpha}$ din *corpus luteum* și receptorii pentru angiotensină II (AT II) din corticala renală (582), la care însă dependența cationică este determinată de K^+ și Na^+. Dependența cationică a receptorilor prostaglandinici poate fi considerată ca un fenomen fiziologic, fiindcă forța ionică și concentrațiile cationilor bivalenți în țesuturi (923, 1753) sînt suficient de înalte pentru a putea menține o înaltă afinitate la nivelul acestor receptori.

În cercetări recente pe eritrocit, Bito și Baroody (197) au furnizat date care demonstrează că membrana acestuia este impermeabilă pentru prostaglandinele din seria E

și seria F și, foarte probabil, și pentru cele din celelalte serii, ceea ce ar putea însemna că receptorul prostaglandinic este localizat în membrana eritrocitară. Există însă alte observații care pun în discuție această concluzie sub mai multe aspecte. Astfel, Änggård și colab. (73) au arătat că prostaglandinele sînt sintetizate predominant nu numai în plasmalema celulelor din papilele renale, ci și în fracțiunea lor subcelulară care constă din membranele reticulului endoplasmic (aceste două tipuri de membrane nu pot fi separate complet prin metodele actuale) și au conchis că, după sinteză, prostaglandinele sînt eliberate în citoplasmă. Ulterior, Crowshaw (390) a constatat că prostaglandinele sintetizate de aceste formații nu se acumulează în fragmentele de medulară renală incubate cu acid (^{14}C)-arahidonic [aproape toată cantitatea de (^{14}C)-PGF$_{2\alpha}$ și (^{14}C)-PGE$_2$ rezultată din încorporarea acestui acid se află în mediul de incubație], ceea ce îndreptățește concluzia că în aceste celule are loc un transport activ de prostaglandine prin plasmalemă din interior spre exterior. Existența transportului activ de prostaglandine în acest sens în celulele medularei renale pare a găsi o confirmare și în alte observații ale lui Bito (190, 194), care a arătat în experiențe *in vitro* că eliminarea (^{3}H)-prostaglandinelor se produce chiar în condiția saturației mediului de incubație cu prostaglandine și că ea nu este împiedicată de temperaturi joase. Totuși, observațiile prezentate mai sus nu constituie o dovadă directă, indubitabilă, a faptului că prostaglandinele sintetizate în sistemul de membrane al celulelor medularei renale (plasmalema, reticulul endoplasmic) sînt mai întîi eliberate în citoplasmă și, după aceea, eliminate din celule prin intervenția acestui sistem de transport activ transmembranic. Mai curînd aceste observații constituie dovada faptului că membranele celulare nu sînt simetrice din punct de vedere chimic și că sintetaza prostaglandinică, un sistem enzimatic aflat în membrana celulară și care va fi descris în capitolul următor, prezintă o anumită polaritate, care în funcție de orientarea ultimei sale părți, face ca prostaglandinele să fie eliberate în mod preferențial în exterior (spațiul extracelular și lumenul reticulului endoplasmic) și nu în interior (citoplasmă) (fig. 13). Ipoteza unei orientări polare a sistemului sintetazei prostaglandinice în membrana celulară (194) oferă o explicație mai logică observațiilor experimentale prezen-



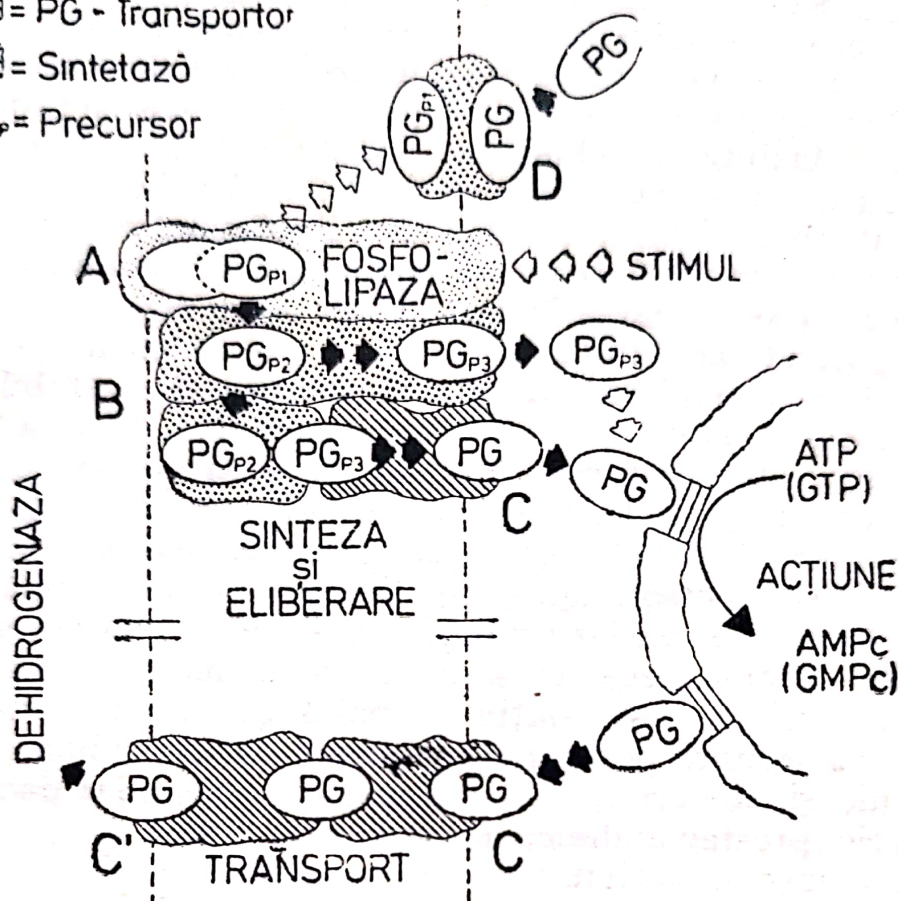


Fig. 13. Model membranic de sinteză a prostaglandinelor, eliberare unidirecțională, acțiune și transport transmembranic al acestora. Stimularea adecvată a unui segment fosfolipazic (A) duce la eliberarea unui precursor prostaglandinic (PGP_1), care este transferat direct la un al doilea segment avînd activitate de sintetază prostaglandinică al unui complex enzimatic (fosfolipază-sintetază prostaglandinică) din membrana celulară. Ultimul segment al acestui complex enzimatic se află pe suprafața externă a membranei, astfel încît prostaglandinele, în formă activă sau sub formă de precursori imediați, sînt eliberate numai în spațiul extracelular sau în lumenul reticulului endoplasmic. Ultima etapă a eliberării lor ar putea fi mediată de molecule speciale transportoare (C). În mod alternativ, precursorii prostaglandinici ar putea să difuzeze prin membrana celulară spre complexul enzimatic la nivelul suprafeței externe a acesteia. În unele celule, transportul transmembranic al prostaglandinelor s-ar putea efectua spre zonele de metabolizare. Într-o astfel de eventualitate, ar putea interveni procese de transport activ în sensul C → C' [după Bito (194)].

tate mai sus și, pe deasupra, constatării că țesutul pulmonar este în stare să elimine cantități considerabile de prostaglandine nemodificate metabolic (63, 164, 1488), în ciuda faptului că el conține mari cantități (și o intensă activi-

tate) de 15-hidroxi-prostaglandindehidrogenază (78, 793, 795), precum şi a constatării că traversarea plămînului de către prostaglandine are un caracter selectiv (1174). Potrivit acestei ipoteze, prostaglandinele sau precursorii lor imediaţi (endoperoxizi lipidici) nu trebuie să treacă prin citoplasmă înainte de eliberarea lor în mediul extracelular pentru a nu fi expuse atacului direct al dehidrogenazelor sau al altor sisteme enzimatice citoplasmatice ori mitocondriale. Dat fiind că datele experimentale ale lui Änggård şi colab. (66) se referă la o suspensie de membrane plasmatice puternic contaminate cu fragmente de membrane ale reticulului endoplasmatic, nu este posibil să se stabilească precis care anume dintre ele au capacitatea de a sintetiza prostaglandine, dar este probabil să aibă această capacitate şi unele şi altele. După cum se ştie, producţia de prostaglandine este dependentă de eliberarea lor (ca atare sau sub formă de precursori imediaţi) din structurile membranice de care sînt fixate, iar acest proces se realizează ca urmare a unor stimuli mecanici şi/sau chimici, mai mult sau mai puţin specifici. Este puţin probabil ca aceşti stimuli să acţioneze asupra porţiunilor profunde ale reticulului endoplasmic şi, de aceea, este de presupus că, chiar dacă sintetazele prostaglandinice ale ambelor tipuri de fracţiuni membranice au activităţi identice, aceşti stimuli acţionează în primul rînd asupra sistemului enzimatic din plasmalemă şi regiunile reticulului endoplasmic învecinate cu aceasta (194). De aceea, se poate considera că acţiunea prostaglandinelor nu reclamă în mod obligatoriu penetraţia prin membranele celulare, indiferent dacă este vorba de prostaglandine exogene. S-a arătat mai înainte că acţiunea prostaglandinelor este mediată de sistemul AC—AMPc—FDE, iar activarea acestui sistem poate fi realizată fără traversarea membranei celulare de către prostaglandine, dat fiind că „jumătatea receptoare" a acestui sistem (AC) se află localizată pe suprafaţa externă a plasmalemei (fig. 13).

Cele relatate mai sus nu exclud posibilitatea ca, în anumite ţesuturi (ochi, creier, organele reproducătoare la femele etc.), accesul prostaglandinelor la structurile-ţintă să implice traversarea de către ele a unor bariere celulare, eventualitate în care pot interveni procese active de transport transmembranic al prostaglandinelor, care ar facilita acest acces. De exemplu, este cunoscut că absorbţia prosta-

glandinelor de către mucoasa vaginală la iepuroaice este saturabilă, ceea ce înseamnă că procesul trebuie să fie mediat de un sistem celular transportor (206). Un astfel de sistem a fost evidenţiat şi în bariera hematoencefalică (201), ca şi în barierele fluidelor intraoculare (205). Asupra acestor aspecte se va reveni în detaliu în capitolele următoare.

În timp ce receptorul prostaglandinic este plasat pe membrana celulară, iar sistemul enzimatic AC—AMPc—FDE şi acela al sintetazei prostaglandinice sînt orientate spre exteriorul celulei, deci în timp ce acţiunile prostaglandinelor se desfăşoară la suprafaţa celulei, catabolismul lor se desfăşoară în mod cert în interiorul ei. De exemplu, conversiunea rapidă a prostaglandinelor din seriile E şi F în 15-ceto-derivaţii lor în ţesutul pulmonar implică, în mod necesar, transferul prostaglandinelor din capilarele pulmonare în celulele pulmonare în cursul unei singure treceri a sîngelui prin plămîni. Un transport transmembranic atît de rapid nu se poate produce în lipsa unui sistem membranic activ de transport. [Problema se pune în acelaşi mod şi pentru alte organe care participă la metabolizarea şi excreţia prostaglandinelor, cum sînt ficatul şi rinichiul (190, 194).] Faptul că prostaglandinele endogene pot fi eliberate de plămîn într-o formă nemetabolizată nu este explicabil decît prin două alternative: (1) în cazul unei eliberări masive de prostaglandine concentraţia lor locală, pericelulară, depăşeşte capacitatea funcţională a sistemului de transport transmembranic şi (2) în eventualitatea că prostaglandinele sînt eliberate sub forma unor precursori, cum sînt endoperoxizii prostaglandinici, care nu pot fi transportaţi de sistemul membranic, specific, aceştia pot fi convertiţi în prostaglandine, extracelular, după ce vor fi depăşit locul în care se desfăşoară procesul de transport transmembranic.

În concluzie, evidenţa experimentală disponibilă astăzi sprijină ipoteza că prostaglandinele sînt eliberate, ca atare sau sub forma unor precursori imediaţi, direct în lichidul extracelular, acţionează, fie la locul eliberării, fie la distanţă, asupra receptorilor specifici aflaţi pe suprafaţa externă a celulelor şi, după aceea, pătrund în celulă numai pentru a fi metabolizate şi eliminate din organism. Se poate spune, prin urmare, că mecanismul tipic al eliberării şi acţiunii prostaglandinelor nu implică acumularea

lor intracelulară și traversarea ulterioară a plasmalemei, aceste substanțe jucînd rolul de mediatori exclusiv extracelulari.

Proprietăți biologice majore ale prostaglandinelor

În afară de faptul că prezintă o foarte largă gamă de efecte farmacologice, prostaglandinele fac parte dintre cele mai active substanțe naturale cunoscute: unele dintre ele își manifestă efectele în concentrații de oridinul 0,01 ng/ml *in vitro* și de ordinul 10 ng/kg *in vivo* (1154). Cu toate că mecanismele acestor diverse efecte nu sînt complet elucidate și, deci, în multe cazuri nu se poate face o distincție între ceea ce ar fi acțiune farmacologică și ceea ce ar fi acțiune fiziologică, aceste efecte constituie temeiul tentativelor din ce în ce mai insistente, pe de o parte, de a se stabili funcțiile fiziologice fundamentale ale acestor compuși și, pe de altă parte, de a se lărgi sfera aplicațiilor lor clinice.

Aplicațiile clinice cărora li se acordă în prezent o atenție deosebită sînt bazate pe efectele prostaglandinelor asupra structurilor musculare nestriate, efecte care stau la baza acțiunii acestor compuși asupra musculaturii inimii și vaselor, a bronhiilor, a tubului digestiv, a organelor reproducătoare și a căilor excretoare.

În general, prostaglandinele au efecte cronotrop și inotrop pozitive, măresc debitul cardiac, presiunea arterială sistemică și pulmonară, presiunea venoasă și permeabilitatea capilară (1235). Însă, unele prostaglandine din seriile A și E (PGA_2 și PGE_2) s-au dovedit a scădea presiunile arterială și venoasă sistemice și a crește debitul sanguin coronarian și regional (156, 491, 520, 774, 881, 1029, 1235, 1279, 1769, 1772), ceea ce justifică speranța de a se face din aceste prostaglandine agenți foarte utili în tratamentul bolnavilor cu hipertensiune arterială esențială (1029) și afirmația lui Carr (299), potrivit căreia „dacă PGA_2 sau o prostaglandină similară ar putea fi preparată în așa fel încît să fie administrabilă *per os*, aceasta ar fi un agent hipotensiv ideal". Mecanismul de acțiune al prostaglandinelor hipotensoare implică nu numai relaxarea mușchiului neted

vascular (774, 793, 795, 1652, 1657, 1769, 1772), ci și creșterea debitului urinar și a excreției de Na^+ cu scăderea consecutivă a volemiei (1029, 1030, 1223).

Asupra musculaturii bronșice prostaglandinele au aproximativ aceleași efecte ca și asupra musculaturii vasculare. $PGF_{2\alpha}$ produce bronhoconstricție și potențează efectul bronhospastic al histaminei la animalele de laborator, în timp ce PGE_1 și PGE_2 produc bronhodilatație, ceea ce ar justifica aplicarea acestora din urmă în tratamentul astmului bronșic (1235, 1279). Ultimele două prostaglandine produc, de asemenea, vasoconstricție în mucoasa nazală, de aceeași intensitate ca și aceea produsă de A, dar de o durată considerabil mai lungă (1235). Acest efect „dezobstructiv" nazal se conjugă cu efectul bronhodilatator, ceea ce ar constitui condiția optimă a unei intervenții terapeutice în astmul bronșic.

Prostaglandinele activează motilitatea gastrică și intestinală și produc astfel vărsături și diaree (1235). În același timp, ele scad aciditatea gastrică. Mai precis, PGA_1, PGE_1, PGE_2 și derivatul 16,16-dimetil-PGE_2 s-au dovedit a inhiba secreția gastrică la cîine și a preveni formarea ulcerelor gastrice la șobolan (1057, 1251, 1431), iar 15(R)-metil-PGE_2 s-a dovedit a fi un inhibitor puternic al secreției gastrice la om (1279).

În ceea ce privește aparatul urinar, prostaglandinele cresc debitul sanguin renal, realizînd o redistribuție intrarenală a acestuia și măresc diureza, natriureza și kaliureza. În comparație cu vasopresina, ele acționează antagonic (1235).

Prostaglandinele au fost incriminate în susținerea actului sexual la bărbat (vasodilatația organelor genitale în cursul coitului și contracția mușchiului neted al veziculelor seminale în cursul ejaculării) (486, 588) și fertilitatea masculină (la bărbați hipofertili s-au evidențiat concentrații reduse de prostaglandine în lichidul seminal) (277, 708, 709). Însă, observațiile clinico-experimentale acumulate pînă în prezent nu permit să se stabilească dacă în funcția organelor genitale masculine ele au un rol fiziologic sau desfășoară numai efecte farmacologice.

Mult mai concludente sînt cunoștințele actuale privind efectele prostaglandinelor asupra aparatului genital feminin. Ele au efecte oarecum diferite asupra miometrului, după specia animală și după cum animalul se află în afara sau

în cursul gestației (1154). În ultima eventualitate, se scontează pe o largă aplicare clinică a trei dintre prostaglandine: PGE_2, $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$. Acestea apar în lichidul amniotic în concentrații ridicate în cursul travaliului uterin (890, 900) și, în doze farmacologice, s-au dovedit a stimula puternic uterul gravid la termen, cînd se administrează intravenos (490, 893, 908), *per os* (894), intravaginal (906) sau subcutanat ori intramuscular (894, 908). Indiferent de calea de administrare, ele produc contracții uterine de intensitate și durată suficientă pentru a realiza expulzia normală a fătului. Contracțiile uterine și dilatația colului uterin produse de prostaglandine nu se deosebesc cu nimic de cele produse în condiția unei nașteri normale (490, 893). Grețurile, vărsăturile, diareea și hipertonia uterină sînt efecte secundare, care se produc într-un procent redus în cursul inducerii travaliului uterin prin administrare de prostaglandine. Față de $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 este preferabilă în acest scop, pentru că acționează în doze de 10 ori mai mici (5 μg/min față de 50 μg/min) și, din această cauză, riscul producerii efectelor secundare indezirabile este mult mai puțin însemnat (893). Hipertonia uterină indusă de aceste prostaglandine într-o astfel de circumstanță este ușor reversibilă și ea nu se mai produce dacă tratamentul se face discontinuu (1279).

Acțiunea acestor prostaglandine asupra uterului gravid este de tip oxitocinic (276). În privința acestei acțiuni s-au făcut numeroase studii comparative între prostaglandinele menționate și oxitocină. Din aceste studii a rezultat, de exemplu, faptul prezentat mai sus, și anume că PGE_2 este de 10 ori mai activă decît $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$ (893).

PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$, ca și unii analogi sintetici ai lor [15-metil-PGE_2, 15-metil-$PGF_{2\alpha}$, ω-homo-PGE_1 (948)], pot fi administrați, cu o eficiență de 90%, și în scopul de a provoca avortul în primul și cel de-al doilea trimestru al sarcinii. În cazurile în care ele sînt eficace, avortul este complet, fără retenție placentară (490, 901, 1154, 1280, 1461, 1841, 1843). Dozele necesare în acest caz sînt mai mari (20 mg PGE_2, 50 mg $PGF_{2\alpha}$) decît acelea necesare în cazul sarcinii la termen (893), efectul producîndu-se indiferent de calea de administrare (intravenos, subcutanat, intramuscular, intravaginal, intraamniotic sau intrauterin). Dat fiind riscul crescut al efectelor secundare indezirabile în acest caz, este recomandabil să se evite ad-

ministrarea sistemică a prostaglandinelor și să se administreze local (intravaginal sau intrauterin). Administrate pe această cale, la intervale de 2—3 ore, PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ produc avortul într-un interval de 15 ore. Esterii metilici ai PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ au acțiune mai intensă și de mai lungă durată decît prostaglandinele respective în introducerea avortului terapeutic.

Administrarea PGE_1, $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$ în perioada de 2—7 zile de la întîrzierea menstruației este urmată de sîngerare vaginală și uterină și negativarea testului de sarcină (895), ceea ce demonstrează că ele au un deosebit potențial antifertilizant; prin administrare intravaginală lunară, într-un anumit moment al ciclului menstrual, ele pot anula o eventuală sarcină recentă.

Așa cum menționam mai sus, acțiunea prostaglandinelor asupra miometrului uman este diferențiată în funcție de starea fiziologică a acestuia. Astfel, PGE_1 și PGE_2, care măresc tonusul și stimulează motilitatea uterului gestant, au efect inhibitor *in vitro* asupra tonusului și contractilității uterului în afara gestației (484), efectul fiind mai evident în perioada de ovulație (273), dar au efect stimulator *in vivo* (485), efectul fiind, de asemenea, mai evident în perioada de ovulație. Dimpotrivă, $PGF_{2\alpha}$ mărește tonusul și stimulează motilitatea uterului indiferent de starea funcțională a acestuia. De asemenea, $PGF_{2\alpha}$ s-a dovedit a stimula *in vitro* steroidogeneza în *corpus luteum*, în timp ce *in vivo* ea are efect luteolitic (1235). Efectul luteolitic al $PGF_{2\alpha}$ este pus pe seama vasoconstricției provocate de această prostaglandină în ovar (1154).

Alte efecte biologice ale prostaglandinelor nu sînt mai puțin importante și este probabil ca ele să conducă la aplicații clinice în prezent neimaginabile. Este vorba în primul rînd de efectele lor asupra sistemului nervos, central și periferic, asupra glandelor endocrine, asupra unora dintre cele mai importante compartimente metabolice (metabolismul lipidic, metabolismul glucidic și metabolismul hidroelectrolitic), asupra unor sisteme hematologice, asupra presiunii intraoculare și asupra reacțiilor inflamatorii, anafilactice și alergice. Astfel, prostaglandinele din seria E (PGE_1 și PGE_2) induc modificări de comportament la animale și provoacă cefalee de tip migrenos la om (1235). Ele stimulează centrii hipotalamici și, prin eliberarea de *hormone releasing factors*, declanșează diverse reacții endo-

crine şi metabolice. În acelaşi timp, ele inhibă reflexele spinale şi eliberarea de NA (318, 719, 728, 1618, 1640) şi ACh (722) la nivelul terminaţiilor nervoase. (Acesta pare a fi mecanismul prin care ele deprimă efectele cardiace şi vasculare ale stimulării nervoase simpatice şi parasimpatice.) Acţiunea acestor prostaglandine asupra eliberării NA şi ACh la nivelul terminaţiilor nervoase pare a se interfera cu transportul intraneuronal de Ca^{2+}, prin intermediul căruia ar fi blocată exocitoza granulelor intracelulare care le conţin. [Acest fapt pare a fi valabil nu numai pentru celula nervoasă, ci şi pentru alte celule, cum sînt celulele musculare, cardiace şi striate (269, 997, 1124), Ca^{2+} fiind, probabil, numitorul comun, la scară celulară, al multiplelor acţiuni ale prostaglandinelor (1154), chiar mai mult decît este numitor comun AMPc.] Mai mult, există date experimentale care arată că NA şi alte catecolamine inhibă în mod semnificativ eliberarea PGE_1 şi PGE_2 (1149) şi atestă caracterul reciproc al interacţiunii dintre prostaglandine şi aminele biogene. În ceea ce priveşte $PGF_{2\alpha}$, despre care se ştie că produce vasoconstricţie cerebrală (1235), cu toate că multe observaţii referitoare la relaţiile ei cu mecanismele adrenergice şi colinergice sînt oarecum echivoce (146, 417, 578), implicaţia ei în aceste mecanisme nu este exclusă (21, 56, 338).

Implicaţiile prostaglandinelor în sistemul endocrin sînt, de asemenea, vaste şi se pot evidenţia în două planuri. Pe de o parte, ele stimulează sinteza hormonală şi sinteza de AMPc în aproape toate glandele endocrine (tiroidă, paratiroidă, suprarenală şi ovar), iar pe de altă parte, modulează acţiunile hormonilor respectivi, mediate de AMPc la nivelul organelor şi ţesuturilor efectoare (1235).

Efectele biologice ale prostaglandinelor, prezentate succint în acest capitol, ca şi acelea care au fost numai menţionate aici, vor fi prezentate în detaliu şi analizate în capitolele următoare.

Substanţe „prostaglandinomimetice" şi substanţe în corelaţie

O serie de compuşi lipidici şi substanţe lipidosolubile avînd efecte stimulante sau inhibitoare asupra activităţii muşchiului neted, izolate din diverse ţesuturi, au primit

denumiri corespunzătoare structurilor din care au fost izolate: aşa-numitul *Darmstoff* izolat de Vogt (1762) din intestinul de broască, irina extrasă de Ambache (38, 39) din iris de iepure [substanţa despre care se crede că ar fi mediatorul chimic al miozei rezistente la atropină, produsă prin stimulare antidromică a nervului trigemen (795)], şi medulina izolată de Lee şi colab. (1038) din medulara renală de iepure (această substanţă are acţiune hipotensivă). Compuşi cu acţiune stimulantă asupra muşchiului neted au fost separaţi şi din creierul de mamifere (43, 44, 946, 1697), sîngele menstrual uman (1360) şi sperma de berbec (438). Cercetările ulterioare izolării acestor compuşi au sugerat că prostaglandinele ar fi responsabile în cea mai mare parte, dacă nu chiar în întregime, de efectele biologice produse de *Darmstoff* (1765), irină (74), medulină (1037), lipidele extrase din creierul bovin (1487) şi compuşii lipidici din sîngele menstrual uman (474) şi sperma de berbec (1570).

În categoria acestor substanţe trebuie menţionată, în mod special, o substanţă cu o mare instabilitate chimică, evidenţiabilă totuşi *in vitro*, care se formează în ţesutul pulmonar de cobai în cursul reacţiilor anafilactice (1373) sau al stimulării lui mecanice (1315) şi în trombocite în cursul agregării lor induse de colagen sau AA (1832), substanţă numită de Palmer şi colab. (1315) *rabbit aorta contracting substance* (RCS), datorită puternicului său efect de stimulare a contractilităţii muşchiului neted din aorta de iepure. S-a presupus că această substanţă ar fi un endoperoxid prostaglandinic (640, 1375), dar există argumente serioase împotriva acestei presupuneri, cu toate că unii endoperoxizi prostaglandinici s-au dovedit a avea o acţiune similară asupra acestui muşchi (973, 684, 1268, 1832). În capitolul următor, vor fi discutate aceste argumente în cadrul prezentării endoperoxizilor prostaglandinici.

Surse naturale de prostaglandine

Prostaglandinele se găsesc, practic, la toate speciile de mamifere şi în toate ţesuturile şi organele acestora, dar concentraţiile în care se află sînt atît de reduse, încît nu

se poate conta pe ele pentru a se obține prostaglandine în cantități satisfăcătoare, mai ales dacă se intenționează lărgirea utilizării lor în scopuri terapeutice. În prezent, nu se cunosc decît două surse potențiale de prostaglandine în măsură să creeze disponibilități mai mari de astfel de compuși. Una este sinteza chimică de prostaglandine din precursori imediați, accesibili, cu sau fără a se recurge la folosirea sintetazei prostaglandinice din țesuturi de mamifere în această operație, iar cealaltă este extragerea prostaglandinelor și a unor derivați ai lor din *Plcxaura homomalla*, o specie de coral. Această descoperire surprinzătoare aparține lui Weinheimer și Spraggins (1808), care au constatat că în *P. homomalla* se află două prostaglandine în cantități relativ mari (1,3 și, respectiv, 0,2% din greutatea uscată). Aceste prostaglandine se deosebesc de prostaglandinele izolate din țesuturile de mamifere printr-o configurație „nenaturală" a radicalului de la C_{15}: prima este o 15(R)—PGA_2, iar cea de-a doua este esterul ei metilacetat (fig. 14, la și lc). Ele nu prezintă activitățile biologice

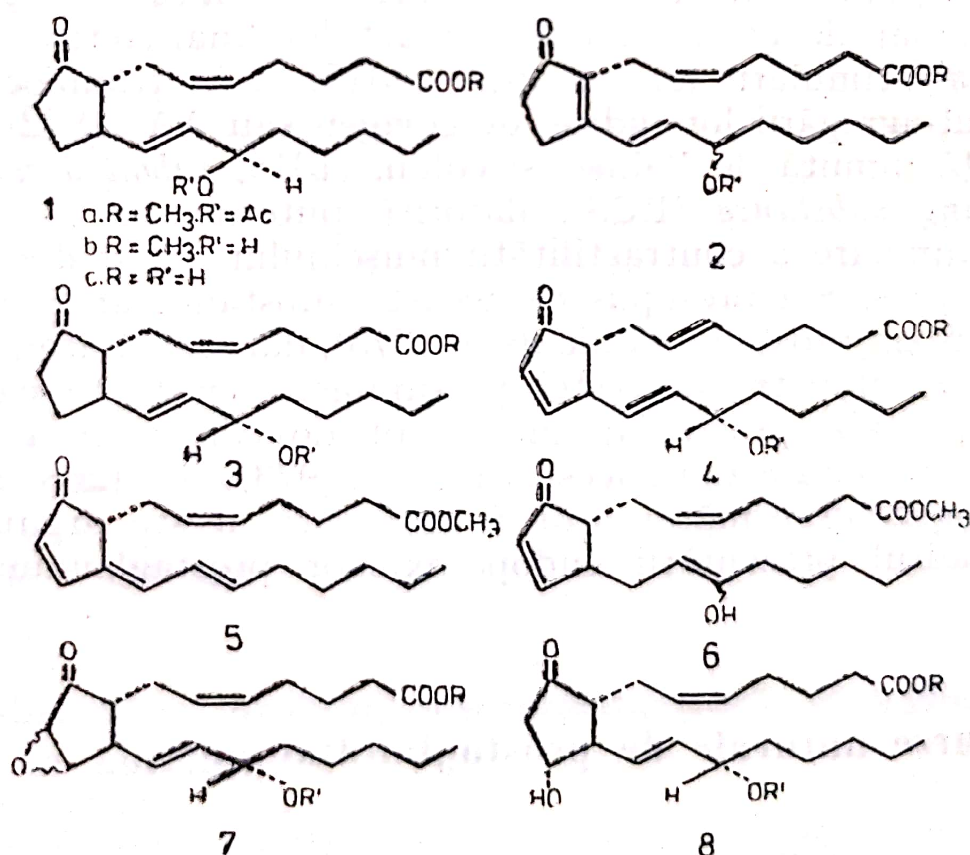


Fig. 14. Prostaglandine extrase din *Plexaura homomalla* și posibilitățile de a obține din ele prostaglandine „clasice" [după Schneider și colab. (1523)].

ale prostaglandinelor izolate de la mamifere (1234, 1239), iar rolul lor în biologia acestei specii de coral nu este cunoscut. Ceea ce face şi mai enigmatică existenţa acestor prostaglandine este faptul că nu au fost găsite, în cantităţi uşor detectabile, la alte specii de coral, înrudite cu *P. homomalla* şi nici la alte specii de animale marine (1523, 1808) şi, de asemenea, că *P. homomalla* conţine în cantitate mare (sau exclusiv) una sau cealaltă prostaglandină în funcţie de zona oceanică din care provine. Astfel, în *P. homomalla* din zona Floridei se găseşte aproape exclusiv esterul metilacetat al $15(R)-PGA_2$, care poate suferi, în anumite condiţii, o hidroliză spontană cu formarea hidroximetilesterului ei (fig. 14, 1b) şi, într-o fază următoare, a unei hidroxi-PGA_2 (fig. 14, 1b şi 1c). Posibilitatea inversă a fost, de asemenea, demonstrată (fig. 14, 2a). Este posibilă chiar o izomerizare a esterului metilacetat al $15(R)-PGA_2$ în esterul metilacetat al $15(R)-PGB_2$ (1808). Pe lîngă $15(R)-PGA_2$ şi derivaţii ei, *P. homomalla* din această zonă conţine cantităţi mici de $15(S)-PGA_2$ şi metilesterul ei (fig. 14, 3b şi 3c) (1073). În zona Mării Caraibilor, *P. homomalla* produce exclusiv $15(S)-PGA_2$. Numai exemplare rare de *P. homomalla* sintetizează 15(R)-izomeri şi 15(S)-izomeri ai PGA_2 în cantităţi aproximativ egale. Din *P. homomalla* provenind din zona insulelor Cayman s-a izolat, în cantitate mică (0,06%), pe lîngă derivaţii menţionaţi ai PGA_2, o PGE_2 (fig. 14, 8c) cu proprietăţi fizice şi biologice identice cu acelea ale PGE_2 izolată din ţesuturi de mamifere. Foarte interesant este faptul că în sinteza PGA_2 în *P. homomalla* nu a putut fi demonstrată implicaţia PGE_2 sau a intermediarilor endoperoxidici prostaglandinici, aşa cum se întîmplă în cursul sintezei ei în ţesuturile de mamifere (371, 374). Din aceste specimene de coral s-a izolat şi $PGF_{2\alpha}$ sub formă de acid şi sub formă de ester metilic, însă în cantităţi foarte mici (1523). Prezenţa 5, 6-*trans*-PGA_2 în acest coral, alături de 5,6-*trans*-PGE_2 şi 5,6-*trans*-$PGF_{2\alpha}$, sugerează că el dispune de mecanisme de conversiune a celei dintîi în cele din urmă, pentru descoperirea cărora s-au făcut în ultimul timp investigaţii insistente (258, 1523) cu intenţia de a le aplica în producerea pe scară largă de prostaglandine folosindu-se această sursă naturală.

Capitolul II

METABOLISMUL PROSTAGLANDINELOR

Metabolismul prostaglandinelor a fost și continuă a fi intens cercetat, dar în ciuda acestui fapt există încă numeroase aspecte neelucidate, care privesc deopotrivă biosinteza, eliberarea, degradarea și repartiția lor. Dificultățile majore în studiul prostaglandinelor rezidă în faptul că un foarte mare număr de prostaglandine și compuși în corelație (precursori și metaboliți) se află în concentrații foarte mici și greu identificabile în țesuturile și organele mamiferelor, din acest motiv nefiind posibile nici analiza lor chimică extensivă și nici investigații extensive ale metabolismului lor fără mari complicații de ordin tehnic. Prezența lor și, mai ales, separarea și identificarea lor trebuie să fie atestate prin investigații paralele cu metodologii diverse, aplicabile pentru ordinul de mărime al nanogramului sau acela al picogramului (804). La acest ordin de mărime a concentrațiilor lor, determinările biologice sînt încă indispensabile, dată fiind în această condiție superioritatea lor față de metodele fizico-chimice și enzimatice actuale (150, 161, 1363). Pentru evidențierea prostaglandinelor din seriile E și F se folosesc metode biologice care se bazează pe efectul lor stimulant sau relaxant asupra fibrei musculare netede digestive (intestin de iepure sau de cobai, segmente gastrice fundice de șobolan, colon de hamster) și, respectiv, asupra fibrei musculare netede vasculare (161, 314). Scala sensibilității metodelor biologice este cuprinsă între 10 și 50 ng. De asemenea, pentru determinarea acestor prostaglandine în produse biologice se face apel în prezent la metode enzimatice specifice radiochimice (72), radioimunologice (a căror sensibilitate poate fi mai mare chiar decît aceea a metodelor biologice) (837) și la cromatografie în fază gazoasă (528, 591, 864, 1187, 1499) și lichidă (1184) asociată cu spectrometria de masă.

Distribuția prostaglandinelor în țesuturi și umori

Este cert că prostaglandinele sînt răspîndite în toate țesuturile și umorile umane și animale, iar faptul de a nu fi fost evidențiate încă în unele structuri nu exclude existența lor în ele. Însă, prezența prostaglandinelor într-o anumită structură nu este sinonimă cu biosinteza lor locală (1154). În cele mai multe dintre țesuturi, concentrațiile prostaglandinelor din seriile E și F nu depășesc 1 ng/g țesut proaspăt (161, 903, 905, 1154, 1506, 1507, 1518, 1839). În cantități mai mari au fost găsite în lichidul amniotic (890, 900), sîngele menstrual uman (341, 474) și lichidul cefalorahidian (794). Cele mai mari cantități de prostaglandine (100 μg/ml sau 100 μg/g) au putut fi extrase însă din lichidul spermatic de om (172, 1484) și berbec (169, 275) și, respectiv, din veziculele seminale de berbec (164, 175, 176). Este de semnalat faptul că numai în lichidul seminal și veziculele seminale au putut fi izolate prostaglandine aparținînd la patru din cele șase serii cunoscute, și anume seriile E, F, A și B [inclusiv derivați hidroxilați ai PGA și PGB (161)] și că din nici un alt lichid sau țesut n-au fost izolate în bloc aceste prostaglandine. Țesuturile din care au fost izolate și identificate prostaglandine sînt: plămînul de ovine (PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$) (63, 73, 164), plămînul de bovine ($PGF_{2\alpha}$ și $PGF_{3\alpha}$) (1488), plămînul de cobai, porc, maimuță, om ($PGF_{2\alpha}$) (63, 164), creierul bovin ($PGF_{2\alpha}$) (1487), creierul canin (PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$) (1330), ficatul canin (PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$) (1330), splina canină (PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$) (415, 578), timusul de capră (PGE_1) (173), medulara și corticala renală de iepure (PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$) (409, 669, 1037, 1259, 1726), irisul ovin ($PGF_{2\alpha}$) (74), uterul de cobăiță ($PGF_{2\alpha}$) (219, 1390), uterul de oaie ($PGF_{2\alpha}$) (215, 798), endometrul uman și vasele sanguine placentare și ombilicale umane (PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$) (474, 891, 898, 1724). Concentrațiile prostaglandinelor în același țesut pot prezenta diferențe considerabile. De exemplu, în plămînul ovin $PGF_{2\alpha}$ reprezintă partea majoră, în timp ce au putut fi detectate doar urme de PGE_2 (73). În creierul de cîine, pisică și pui de găină, prostaglandinele sînt prezente în toate regiunile (771, 804) și sînt eliberate spontan în lichidul cefalorahidian (770). În acest țesut ele au fost detectate în numeroase subfracțiuni celulare; de exemplu, în homogenat

total de creier de iepure, $PGF_{2\alpha}$ a fost izolată în special din subfracţiunea citoplasmatică (780), iar în celulele corticale cerebrale de şobolan ea a fost izolată în special din subfracţiunile mitocondrială şi microzomală (911). În medulara renală de iepure, PGE_2 este localizată în special în zona ei internă (concentraţia ei fiind în medie de 10μg/g ţesut), unde se află o cantitate de aproximativ patru ori mai mare decît în zona ei externă (concentraţia ei fiind în medie de 2,7 μg/g ţesut) (864, 1727). În lichidul menstrual uman au fost găsite, de asemenea, PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ şi se presupune că ele rezultă dintr-o biosinteză endometrială crescută în cursul menstruaţiei, dat fiind că în lichidul menstrual ele se găsesc în cantităţi mult mai mari decît în endometru înainte de descuamaţia sa (474, 1724). Au fost izolate prostaglandine şi din peretele gastric şi intestinal, suprarenale, tiroidă, ovare şi măduva spinării (1154, 1506, 1507, 1518, 1839).

Nivelul plasmatic global al prostaglandinelor la omul normal a fost stabilit la 0,7—2,5 ng/ml (1719), dar aceste cifre sînt controversate. De exemplu, la şobolan (1296, 1505), hamster (1508) şi maimuţă (95, 284) s-a constatat că nivelul prostaglandinelor din seriile E şi F este de 6—10 ori mai mare în ser decît în plasmă, în timp ce la om (284, 375) şi şoarece (795) nu au putut fi semnalate asemenea diferenţe, dar între concentraţiile acestor prostaglandine raportate pentru ser (255, 256, 649) şi pentru plasmă (1537) la femeile însărcinate există discrepanţe foarte mari (761). Se pare că aceste concentraţii sînt influenţate într-o foarte mare măsură de specie, de condiţia organismului şi de condiţiile în care este preparat serul sanguin (309, 1505, 1508, 1509, 1534, 1556), pentru că s-a constatat că, în timpul desfăşurării procesului de coagulare sanguină *in vitro*, trombocitele eliberează PGE şi PGF în ser (1527, 1557, 1572, 1577). Ritmul creşterii concentraţiei de prostaglandine în ser, ca urmare a eliberării lor de către trombocite, este de aproximativ 35 pg/ml/oră (incubaţie la 23°C), dar procesul poate fi prevenit într-o mare măsură (nu anulat!) prin incubaţie la 4°C, chiar şi pentru o durată de 24 ore (309). Pentru a se evita „supraîncărcarea" probelor de ser cu prostaglandine după prelevarea sîngelui s-a propus ca prelevarea să se facă pe un inhibitor de sintetază prostaglandinică (indometacin, naproxen) (1505, 1556), dar s-a ajuns totuşi la concluzia că, deşi concentraţiile de prostaglandine

în plasma sanguină sînt mai mici decît în serul sanguin şi, ca atare, dozarea lor este, din punct de vedere tehnic, mai pretenţioasă, folosirea sîngelui heparinat în acest scop rămîne mijlocul cel mai indicat pentru investigarea lor în sînge, pentru că în serul sanguin se găsesc valori comparativ mult mai mari şi mai puţin reproductibile, chiar dacă el este separat imediat după recoltarea sîngelui (1505, 1508). Metodele radioimunologice furnizează cifre mai mari ale nivelului prostaglandinelor în plasmă. Astfel, pentru PGA_2 limitele de concentraţie în plasma umană, stabilite prin astfel de metode, sînt 1,3—2,5 ng/ml (1033), iar pentru PGE_2 ele sînt 1,0—2,4 ng/ml (1864).

La om, după administrare intravenoasă cu ritm constant, nivelul plasmatic al prostaglandinelor variază în mod considerabil, de la caz la caz. Astfel, Wiqvist şi colab. (1840) au constatat că administrarea intravenoasă de $PGF_{2\alpha}$ la femei gravide, în al doilea trimestru al sarcinii, cu un ritm de 75 µg/min, timp de 10 ore, realizează un nivel plasmatic variind între 1,7 şi 10,4 ng/ml. Plecînd de la această observaţie, un calcul simplu arată că organismul are o foarte mare capacitate de neutralizare a prostaglandinelor: în ciuda faptului că administrarea $PGF_{2\alpha}$ a fost continuă, nivelul plasmatic s-a situat între 10 şi 50% din nivelul plasmatic pe care cantitatea administrată l-ar fi realizat în lipsa existenţei unor mecanisme de neutralizare. Un alt fapt care atestă existenţa acestor mecanisme este scăderea bruscă a concentraţiei sanguine a $PGF_{2\alpha}$ în prima oră după sistarea administrării ei (fig. 15). Cu toate că datele de pînă acum nu evidenţiază constituirea de stocuri intracelulare sau intratisulare de prostaglandine, este de presupus că neutralizarea imediată a prostaglandinelor se produce, pentru cele mai multe dintre ele, printr-un proces fizic de captare tisulară, aşa cum se întîmplă în cazul catecolaminelor (1131). De exemplu, s-a putut demonstra că, după administrare subcutanată de $(^3H)-PGE_1$ la şobolance, cel mai mare nivel de radioactivitate se realizează în rinichi şi ficat şi că niveluri considerabil mai scăzute pot fi evidenţiate în alte organe, cum sînt plămînul, hipofiza, glandele suprarenale, ovarul şi uterul, niveluri care, totuşi, s-au dovedit a fi mult superioare acelora din creier, muşchi scheletic, timus şi ţesut adipos (1486).

Procesul de captare tisulară a prostaglandinelor din sînge este cuplat cu un proces de degradare chimică, a cărui

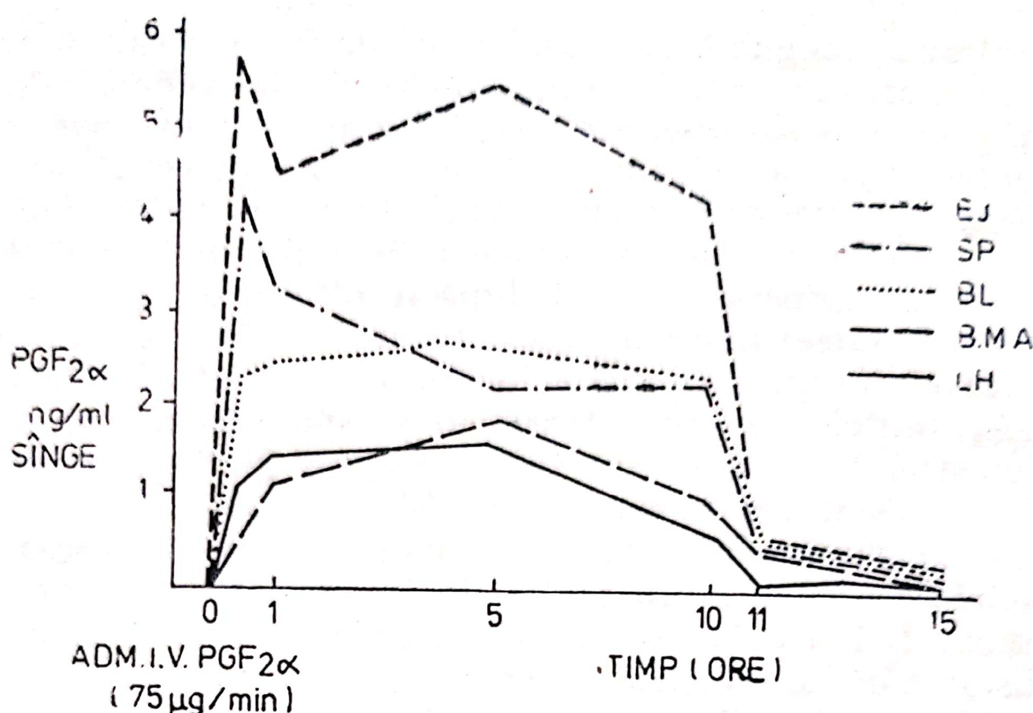


Fig. 15. Concentrația $PGF_{2\alpha}$ în sînge la femei gravide, în al doilea trimestru, în cursul administrării intravenoase a acestui compus. Ritmul de administrare a fost 75 μg/min și a fost menținut timp de 10 ore. Curbele reprezintă cazuri individuale [după Wiqvist și colab. (1846)].

primă etapă se desfășoară chiar în sîngele circulant. Capacitatea sîngelui de a neutraliza prostaglandinele nu este însă identică pentru toate speciile de animale și nici pentru toate tipurile de prostaglandine. De exemplu, s-a constatat că prin incubația PGE_1 cu sînge total uman activitatea ei este anulată complet după trei ore (765), în timp ce în cursul incubației PGE_1, PGA_1 și PGA_2 cu plasmă de pisică PGE_1 își păstrează 80% din activitatea biologică după trei ore, iar PGA_1 și PGA_2 pierd aproximativ 50% din activitatea lor biologică în primele 30 de minute, dar își păstrează aproximativ 20% din activitate după două și, respectiv, trei ore (861). În continuare incubația PGA_1 cu sînge uman *in vitro* duce la formarea unui compus hidrosolubil, a cărui concentrație crește proporțional cu durata incubației (590) și care, luînd în considerație cantitățile foarte mari de glutation redus existente în mod normal în circulație la om (267—319 mg/1000 ml), ar putea fi un compus de conjugare a PGA_1 cu glutationul, compus realizat pe cale enzimatică și, probabil într-o mai mică măsură, chiar pe cale neenzimatică (278).

Există, de asemenea, date care demonstrează că unele prostaglandine sînt captate din sîngele circulant de către

țesutul pulmonar, țesutul hepatic și alte țesuturi. Astfel, s-a constatat că la cîine, pisică, șobolan și iepure, PGE_1, PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ (care au o remarcabilă stabilitate în sînge!) sînt extrase din sînge în proporție de 90—95% în cursul unei singure treceri a acestuia prin plămîn (75, 518, 1486) și în proporție de 80% în cursul trecerii acestuia prin ficat (1734). Extracția prostaglandinelor din sînge de către plămîn și ficat nu pare a fi însă un proces general, ci se produce în mod diferențiat în funcție de seria de prostaglandine și specia animală. De exemplu, spre deosebire de prostaglandinele din seriile E și F, PGA_1 și PGA_2 nu sînt captate de țesutul pulmonar în cursul trecerii sîngelui prin plămîn la cîine și pisică (797, 1174), dar sînt captate și metabolizate în cursul trecerii prin plămînul de cobai (1292) și iepure (634). La această ultimă specie, 50—65% din PGA_1 este metabolizată în plămîn în cursul unei singure treceri a sîngelui, cu formarea unui compus de sulfoconjugare a unui catabolit al acestei prostaglandine (se pare, 13, 14-dihidro-15-oxo-PGA_1) cu glutationul (278, 634). PGA_1 și PGA_2 sînt însă captate din sînge în proporție de 50—90% de către țesutul hepatic (797). Aceste observații explică de ce scăderea presiunii arteriale prin administrare de prostaglandine hipotensoare este mai mare atunci cînd ele se administrează intraarterial decît atunci cînd se administrează intravenos la toate speciile de mamifere (297, 518, 793, 807). În consecință, cu toate că sînt inactivate în sînge într-o măsură ceva mai mare, prostaglandinele din seria A, eliberate din țesuturi în sîngele venos efluent, par a ajunge la structurile sensibile, efectoare, mai ușor decît cele din seriile E și F, pentru că ele sînt captate de ficat și plămîn în proporție mult mai redusă decît acestea din urmă (793, 795). Din acest punct de vedere, prostaglandinele din seria A par a avea regimul circulant al hormonilor glandulari, în timp ce prostaglandinele din seriile E și F par a avea regimul circulant al hormonilor tisulari.

Transportul prostaglandinelor prin membranele biologice

Probleme deosebit de importante privind transferul transmembranic al prostaglandinelor sînt ridicate de prostaglandinele cerebrale. Așa cum s-a arătat, creierul sintetizează

prostaglandine, pe care le eliberează în lichidul cefalorahidian și superfuzatul cortical (345, 770). Acumularea prostaglandinelor în lichidul cefalorahidian și, implicit, în lichidul extracelular cerebral ar produce însă profunde tulburări fiziologice, așa cum au dovedit rezultatele aplicării lor locale sau ale administrării lor interventriculare, care au avut drept consecințe tulburări ale reglării termice (513), perturbații ale eliberării mediatorilor chimici și ale influxului nervos (96, 168) și, în doze mai mari, sedare, catatonie, tulburări de comportament (342, 791). Prin urmare, inactivarea intracerebrală sau eliminarea prostaglandinelor din lichidul extracelular cerebral și lichidul cefalorahidian este esențială pentru desfășurarea normală a funcțiilor sistemului nervos central. Însă, evidența experimentală curentă conține unele date care arată că creierul are o foarte redusă capacitate de a cataboliza prostaglandinele sau, pentru unele dintre ele, nu are o astfel de capacitate (1243). Mai mult, însuși faptul că prostaglandinele biologic active pot fi detectate în lichidul cefalorahidian și în superfuzatul cortical (342) demonstrează că ele nu sînt efectiv inactivate în creier și că existența lor, în concentrații mici, în aceste lichide este condiționată de rapiditatea transferului lor prin bariera hematoencefalică (190, 194). Pentru substanțele care pot traversa, cu restricție mică, membranele celulare, un flux atît de rapid prin bariera hematoencefalică poate fi realizat prin simple procese de difuziune (194), dar acest mecanism nu pare a fi deloc eficient pentru prostaglandine, care s-au dovedit a fi incapabile să traverseze membrane celulare simple, ca membrana eritrocitară (199), ceea ce înseamnă că membranele celulare elementare sînt impermeabile pentru ele, tocmai pentru că nu dispun de mecanisme complexe de transfer transmembranic. În consecință, este logic să se presupună că transferul prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică se face prin mecanisme complexe, cum sînt cele cunoscute sub numele de procese de transport facilitate sau procese de transport mediate (de un transportor activ) (194), cu atît mai mult cu cît acest tip de mecanism de transfer al prostaglandinelor a fost demonstrat *in vitro* în cazul unor membrane biologice (189, 193) și cu atît mai mult cu cît s-a observat că plexurile coroide pot acumula, împotriva unui gradient de concentrație, prostaglandine nemodificate chimic (190, 193). Dovada certă a acestui mecanism de transfer al pros-

taglandinelor prin bariera hematoencefalică a fost făcută de Holmes și Horton (772), care au demonstrat că PGE_1 injectată în ventriculii cerebrali la pisică dispare rapid din lichidul cefalorahidian și, recent, de Bito și colab. (202), care au folosit perfuzia ventriculocisternală pentru a demonstra că *clearance*-ul (^{3}H)-$PGF_{2\alpha}$ din lichidul cefalorahidian poate fi deprimat de concentrațiile mari de $PGF_{2\alpha}$ și de unele substanțe care s-au dovedit a fi în stare să inhibe *in vitro* acumularea prostaglandinelor în plexurile coroide izolate (iodipamidă, bromcresol, probenecid, perclorat) (204). În acest scop, acești, cercetători (202) au folosit în experiențe pe iepuri $PGF_{2\alpha}$, pentru că această prostaglandină, deși foarte abundentă în creier (342), nu are nici un efect sedativ (800) și, în general, are efecte mai reduse asupra structurilor cerebrale decît au PGE_1 și PGE_2 (342).

Pentru înțelegerea corectă a mecanismului de transport al prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică trebuie spus că substanțele cu caracter anionic care sînt eliminate din lichidul cefalorahidian printr-un proces de transport facilitat sau activ se împart în cel puțin trei grupe. Iodura, bromura, tiocianatul și pertechnetatul fac parte din prima grupă, iar transportul lor suferă o inhibiție similară prin perclorat, inhibiție mutuală și autoinhibiție (125, 200, 1288, 1380). Cea de-a doua grupă conține acizi organici, de felul acidului *p*-aminohipuric (PAH), roșului de fenol și diodrastului, care sînt transportați preferențial prin membranele tubilor proximali renali (395, 1323). Cea de-a treia grupă este reprezentată de iodipamidă (biligrafin) și conține substanțe excretate rapid prin ficat și bilă (108, 109). Mecanismul de transport al substanțelor din grupa a treia („sistemul biligrafin") este inhibat parțial de substanțele din grupa a doua („sistemul PAH"). Experiențe simultane *in vitro* cu prostaglandine și substanțe din aceste grupe au arătat că sistemul de transfer transmembranic al prostaglandinelor este diferit de primele două sisteme („sistemul iodurii" și „sistemul PAH"), dar are caractere comune cu cel de al treilea sistem („sistemul biligrafin), ceea ce sugerează că el ar putea fi o subcomponentă a acestuia (204). Acest sistem s-ar putea afla în relație strînsă cu sistemul de transport activ al salicilatului prin bariera hematoencefalică, descris de Spector și Lorenzo (1604), dat fiind că agenții antiinflamatori nesteroidici, inclusiv salicilatul, s-au do-

vedit a inhiba *in vitro* acumularea intracerebrală a prostaglandinelor (192, 202). Pe baza observației că probenecidul crește concentrația de AMPc în lichidul cefalorahidian, Sebens și Korf (1528) au considerat că AMPc este, de asemenea, eliberat din sistemul nervos central în lichidul cefalorahidian printr-un mecanism de transport activ sensibil la probenecid. Acest efect pare a fi însă mai curînd un efect secundar, secvența evenimentelor biochimice sub acțiunea probenecidului fiind acumularea prostaglandinelor în lichidul extracelular cerebral, urmată de stimularea locală a producerii AMPc de către prostaglandine (904). În această eventualitate, creșterea concentrației de AMPc în lichidul cafalorahidian indusă de probenecid s-ar putea explica fără a se incrimina intervenția unui mecanism de transport activ al acestui nucleotid.

O obiecție care poate fi adusă observațiilor lui Bito și colab. (202) privitoare la transportul activ *in vivo* al prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică este aceea că în cazul acestor compuși nu se poate menține în sînge o concentrație care, în cursul perfuziei ventriculocisternale, să depășească pe aceea din perfuzatul cu care se face această perfuzie, pentru că prostaglandinele din sînge sînt rapid metabolizate de plămîn, ficat și rinichi și, ca atare, în această circumstanță nu se poate face dovada eficienței sistemului de transport prin bariera hematoencefalică împotriva unui gradient de concentrație. Oricum, acest fapt a fost demonstrat *in vitro* prin capacitatea plexurilor coroide izolate de a acumula $PGF_{2\alpha}$ chimic nemodificată (chiar împotriva unui gradient de concentrație foarte ridicat) printr-un mecanism saturabil, kinetica de captare evoluînd în acest caz după tipul Michaelis-Menten (196, 204). S-ar putea însă obiecta, în continuare, că studiile de captare *in vitro* nu pot fi folosite ca o evidență directă, certă, pentru un transport activ *in vivo*, cu atît mai mult cu cît au fost raportate date de felul acelora ale lui Wright (1847), care a arătat că acumularea de aminoacizi *in vitro* de către plexurile coroide de broască nu reflectă transportul lor activ în această structură. Această obiecție devine însă caducă, dacă se ține seamă că aminoacizii sînt substanțe „intracelulare", care sînt acumulate neselectiv de către toate celulele, indiferent de tipul lor, pe cînd prostaglandinele sînt substanțe „extracelulare" care sînt captate numai de anumite țesuturi specializate (190, 194).

Se poate considera deci că, în condiţii normale, difuziunea facilitată (proces, de asemenea, saturabil) a prostaglandinelor este o modalitate adecvată de eliminare rapidă a acestor compuşi din sistemul nervos central şi, implicit, din lichidul cefalorahidian, dat fiind că în aceste condiţii concentraţiile lor din sînge sînt foarte joase. În circumstanţe speciale, cînd concentraţiile prostaglandinelor în sînge cresc, cum se întîmplă în efort (749), transportul activ al prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică, împotriva unui gradient de concentraţie, poate deveni un fapt cu semnificaţie fiziologică, aşa cum se întîmplă pentru prostaglandine şi alte ţesuturi [de exemplu, mucoasa vaginală (193)] sau aşa cum se întîmplă pentru bariera hematoencefalică şi alte substanţe cu înaltă activitate biologică [de exemplu, catecolaminele (87, 1695, 1696)]. Dealtfel, potrivit evidenţei faptice actuale, dintre cele trei mecanisme de bază ale inactivării compuşilor naturali de acest fel (degradarea enzimatică sau neenzimatică, reacumularea şi stocarea substanţei active în structurile care au eliberat-o şi, în sfîrşit, eliminarea ei rapidă din structurile care au eliberat-o), eliminarea rapidă este singurul mecanism care poate fi luat în consideraţie în cazul creierului şi al prostaglandinelor, pentru că, aşa cum s-a mai subliniat, structurile cerebrale nu au capacitatea de a stoca şi de a cataboliza prostaglandinele produse în cursul activităţii neuronale şi nici capacitatea de a capta prostaglandine produse în alte ţesuturi (342). Această concluzie este confirmată şi de observaţia conform căreia administrarea intraperitoneală de probenecid amplifică efectele electrofiziologice ale PGE_1 aplicată local pe cortexul vizual la iepuri (207), ştiut fiind că probenecidul inhibă procesul de transport al prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică.

Este interesant de semnalat că şi la nivelul rinichiului par a opera mecanisme similare de transport transmembranic al prostaglandinelor. De exemplu, s-a constatat că după administrare intraarterială a unui amestec de (^3H)-PGE_1 şi (^{14}C)-inulină în rinichi izolat de iepure (perfuzat cu soluţie Ringer-Henseleit), acumularea de (^3H) în urină este în exces faţă de aceea calculată a rezulta din filtrarea glomerulară şi este deprimată de inhibitori ai transportului transmembranic de prostaglandine, cum sînt probenecidul $(10^{-3}M)$, indometacinul $(10^{-5}M)$ sau verdele de bromcrezol.

În prezența acestor inhibitori, cea mai mare parte a activității (^3H) este recuperată din sîngele venos efluent, în timp ce în absența lor, în sîngele venos efluent apare mai puțin de 5% din activitatea (^3H). Rezultate identice s-au obținut și cu (^3H)-$PGF_{2\alpha}$, ceea ce înseamnă că în condițiile inhibiției transportului transmembranic al acestor prostaglandine, (^3H)-PGE_1 și (^3H)-$PGF_{2\alpha}$ trec prin rinichi fără a fi metabolic modificate (195). Existența unui proces de transport activ al prostaglandinelor în rinichi sugerează că prostaglandinele endogene, ca și cele exogene, pot fi redistribuite în acest organ, acumulîndu-se în anumite zone ale lui în cantități mari și că prostaglandinele din medulara renală pot exercita efecte selective asupra structurilor renale corticale. (Secțiuni ale capitolului următor cuprind date suplimentare privitoare la secreția și transportul intrarenal al prostaglandinelor.)

Experiențele efectuate pe animale marine nevertebrate și vertebrate și pe mamifere de laborator, cu cîțiva ani în urmă, de Bito (190, 191) au sugerat că, în afară de plexurile coroide, procesele ciliare și corticala renală, plămînul mamiferelor posedă astfel de mecanisme de transport al prostaglandinelor. Cum enzimele implicate în metabolismul acestor compuși se află în interiorul celulelor, este logic să se accepte că metabolizarea lor foarte activă în cursul trecerii prin plămîni are ca etapă inițială transportul lor transmembranic (190, 194). Dealtfel, ritmul acumulării (^3H) în plămînul de șobolan după administrare intravenoasă de (^3H)-$PGF_{2\alpha}$ este drastic redus la animalele pretratate cu inhibitori ai transportului transmembranic al prostaglandinelor (198, 207). Este interesant că, în plămîn, în condiții normale, (^3H)-$PGF_{2\alpha}$ are un spațiu de distribuție mult mai mare decît (^{14}C)-sucroza (198). Aceasta înseamnă că în absența unui astfel de inhibitor, $PGF_{2\alpha}$ pătrunde în unele compartimente celulare, în timp ce în prezența lui spațiul de distribuție a $PGF_{2\alpha}$ exogene se limitează la spațiul extracelular (spațiul sucrozei), iar metabolizarea ei pulmonară este deprimată. Acest punct de vedere se poate argumenta prin observația că administrarea intraperitoneală de probenecid micșorează captarea *in situ* a (^3H)-$PGF_{2\alpha}$ și/sau a metaboliților ei de către plămînul de șobolan (207).

Posibilitatea ca prostaglandinele să fie captate de către aceste țesuturi în întregime prin adsorbție pe receptorii membranici specifici este contrazisă flagrant de considerații

cantitative, matematice. De exemplu, la o concentrație de prostaglandine de 10^{-4}M, plexurile coroide pot conține peste $3 \cdot 10^{-4}$ moli exces de $PGF_{2\alpha}$/1000 ml homogenat, ceea ce corespunde la $1,8 \cdot 10^{14}$ molecule de $PGF_{2\alpha}$/μl homogenat. Luînd în considerație, chiar cu mare aproximație, raportul 10^6 celule/mg țesut, stabilit de Voetmann (1759) pentru plexurile coroide, ar trebui să existe peste 10^9 receptori prostaglandinici pentru o celulă. Chiar dacă s-ar presupune că acești receptori au dimensiuni relativ mici (de exemplu, un diametru de 35 Å), ar trebui ca suprafața celulară să fie, pur și simplu, acoperită de un strat însemnat de astfel de receptori, ceea ce este greu de acceptat chiar și pentru acele țesuturi care sînt implicate mai puțin decît plexurile coroide în procese de secreție și transport privind un număr foarte mare de substanțe (395). Prin urmare, membranele acestor celule trebuie să dispună de transportori specifici sau de canale specifice de permeabilitate pentru prostaglandine. Pentru a pune de acord acest punct de vedere cu unele date experimentale, cum sînt pierderea rapidă a (^{3}H)-$PGF_{2\alpha}$ din sistemul ventricular cerebral (201, 203) după administrarea ei intraventriculară sau din lumenul vaginal al iepuroaicei (192, 206) după introducerea ei în vagin, este obligatoriu să se admită că, indiferent de construcția acestor sisteme de transport transmembranic al prostaglandinelor, ele sînt saturabile și că saturația lor este responsabilă de inhibiția acumulării intracelulare active de (^{3}H)-prostaglandine, de către prostaglandinele nemarcate, analogi ai lor, unii acizi organici și, probabil, unii antagoniști ai prostaglandinelor și unii inhibitori ai sintetazei prostaglandinice (204).

Biosinteza prostaglandinelor

Substraturi și precursori

Primele date referitoare la biosinteza prostaglandinelor au fost stabilite — independent — de Bergström și colab. (163) și van Dorp și colab. (1732), care au arătat că acidul arahidonic (acidul tot-*cis*-eicosa-5, 8, 11, 14-tetraenoic), un acid ω6-nesaturat poate fi convertit de către homogenate de veziculă seminală de berbec în PGE_2 și au sugerat că

PGE$_1$ și PGE$_3$ ar putea fi formate, printr-un proces similar, din precursorul imediat al acidului arahidonic, acidul (di) homo-γ-linolenic (acidul tot-*cis*-eicosa-8, 11, 14-trienoic) și, respectiv, din acidul tot-*cis*-eicosa-5, 8, 11, 14, 17-pentaenoic (fig. 16). Aceste sugestii au fost ulterior demonstrate practic (162, 990, 1731). Änggård și Samuelsson (76) au dovedit că homogenatul de țesut pulmonar de cobai poate converti acidul arahidonic (AA) în PGF$_{2\alpha}$, iar van Dorp și colab. (1731) au arătat că PGF$_{1\alpha}$ este sintetizată din acid (di)-homo-γ-linolenic, la fel ca și PGE$_1$. De asemenea, există unele date care sugerează că acest acid este precursorul PGA$_1$ [PGA$_1$ a fost obținută prin incubarea lui cu homogenat de vezicule seminale de berbec (408)], dar aceste date nu sînt suficient de concludente.

Cercetări recente ale lui Hamberg și colab. (673, 684, 687, 698) și Nugteren și Hazelhof (1268) asupra mecanismului(elor) biosintetic(e) prin care se produc prostaglandinele „clasice" din acești acizi grași polinesaturați au condus la izolarea și identificarea unor noi compuși intermediari apăruți în cursul acestui proces care vor impune, cu siguranță, nu numai reevaluarea elementelor conceptului „clasic" al biosintezei prostaglandinelor, ci și pe acelea ale conceptului „actual" al rolului prostaglandinelor în organism. Acest proces pare a fi o componentă importantă a unui sistem biologic global polisecvențial (fig. 17)

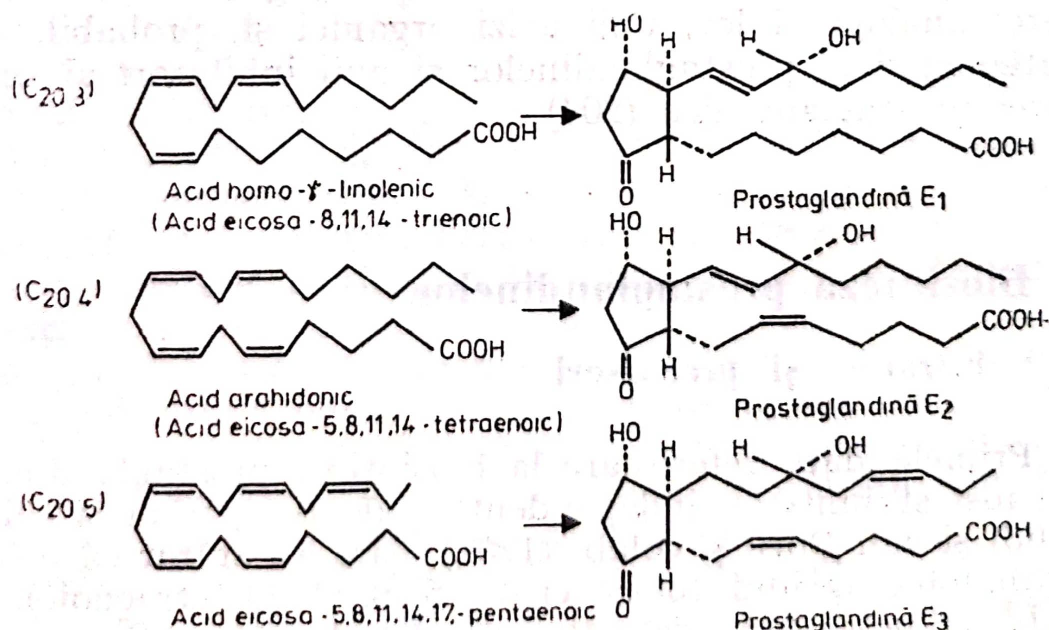


Fig. 16. Precursori imediați ai prostaglandinelor din seria E.

ANTAGONIST ANTAGONIST ANTAGONIST

EFECT BIOLOGIC EFECT BIOLOGIC EFECT BIOLOGIC

(MEMBRANĂ)

FOSFOLIPIDE → AG NESATURATI → INTERMEDIARI ÎN SINTEZA PROSTAGLANDINELOR → PROSTAGLANDINE → METABOLITI PROSTAGLANDINICI

ENZIMA FOSFOLIPAZĂ SINTETAZA PG COMPLEX I SINTETAZA PG COMPLEX II PGDH PGRED

1 ACTIVARE
2 INHIBITIE

1 ACTIVARE
2. INHIBIȚIE

1 ACTIVARE
2 INHIBITIE

1 ACTIVARE
2 INHIBITIE

Fig. 17. Sistemul prostaglandinic [după Pike (1369)].

în care fiecare etapă reprezintă un punct de control atît pentru etapele precedente, cît și pentru etapele consecutive.

Mecanismul bioconversiunii acidului (di)homo-γ-linolenic în PGE_1 și $PGF_{1\alpha}$ este ilustrat în fig. 18. Prima etapă a acestui proces (fig. 18, I—II) constă în excluderea stereospecifică a unui atom de hidrogen de la C_{13}, urmată de introducerea unui atom de oxigen la C_{11} cu formarea acidului 11-peroxieicosa-8,12,14-trienoic (675, 678). Cea de-a doua etapă (fig. 18, II—III) constă în formarea unui peroxid ciclic (endoperoxid) printr-o reacție concertantă, care implică fixarea unui atom de oxigen la C_{15}, izomerizarea dublei legături de la C_{12}, formarea unei legături C—C între C_8 și C_{12} și atacul radicalului oxigen al C_9 (1489). [Cercetările care au condus la fundamentarea acestui mecanism au fost efectuate cu ($^{18}O_2$) și amestecuri de ($^{18}O_2$) și ($^{16}O_2$) și au stabilit că atomii de oxigen de la C_9 și C_{11} provin din aceeași moleculă de oxigen (1273, 1489) și că atomii de hidrogen de la C_8, C_{11} și C_{12} sînt menținuți în poziția lor originală (953), în timp ce are loc reacția inițială de înlăturare a hidrogenului la C_{13} în cursul procesului de bioconversiune (678, 1267).] Un alt fapt care impune validarea

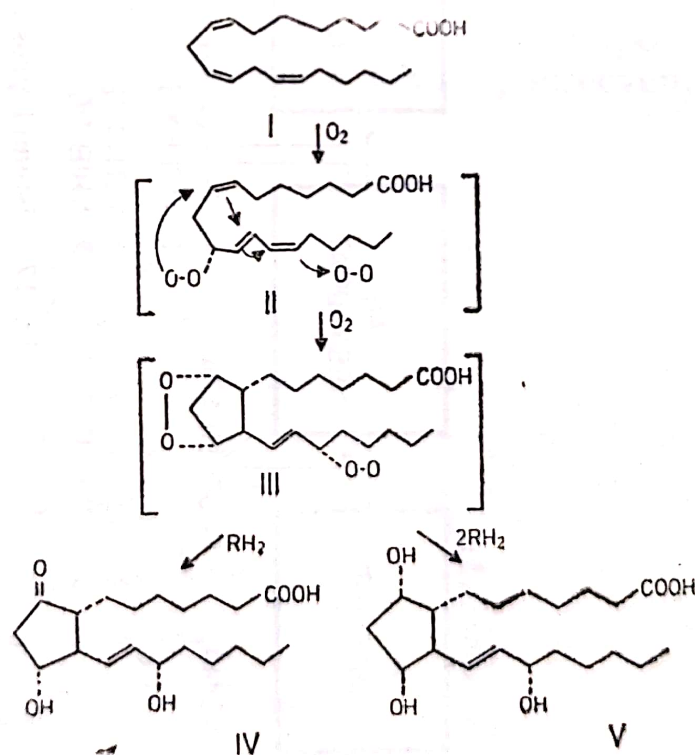


Fig. 18. Mecanisme ale biosintezei prostaglandinelor [după Oesterling (1279)].

intermediarului endoperoxidic în biosinteza prostaglandinelor este izolarea acidului 12-hidroxi-8, 10-heptadecadienoic (HHT) și a dialdehidei malonice în cursul incubației AA cu homogenatul de vezicule seminale de berbec; acești compuși ar putea fi socotiți ca fiind produși de degradare a endoperoxidului prostaglandinic (fig. 19). Endoperoxidul ciclic astfel format pare a fi precursor direct atît pentru prostaglandinele din seria E, cît și pentru cele din seria F (1235). De exemplu, PGE_1 (fig. 18, IV) se formează prin pierderea unui electron (hidrogen) la C_9, iar $PGF_{1\alpha}$ (fig. 18, V) printr-un clivaj reductiv.

În cursul incubației de scurtă durată a AA cu homogenat de vezicule seminale de berbec în prezența *p*-mercuribenzoatului au fost izolați doi endoperoxizi lipidici, instabili [stabilitatea lor este ceva mai mare în solvenți organici (332)], care au fost numiți PGG_2 (acid 15-hidroperoxi-9α, 11α-peroxiprosta-5, 13-dienoic) și PGH_2 [aceasta din urmă a mai fost desemnată și cu denumirea LASS (1832) sau PGR_2 (1265, 1831) și este, chimic, acidul 15-hidroxi-9α, 11α-peroxiprosta-5, 13-dienoic (684, 1268, 1493)]. De exemplu, în plasma sanguină bogată în trombocite, ca și în plasma sanguină fără trombocite, perioada de înjumătățire a PHG_2 este de 3 minute (1574), pe cînd în tampon

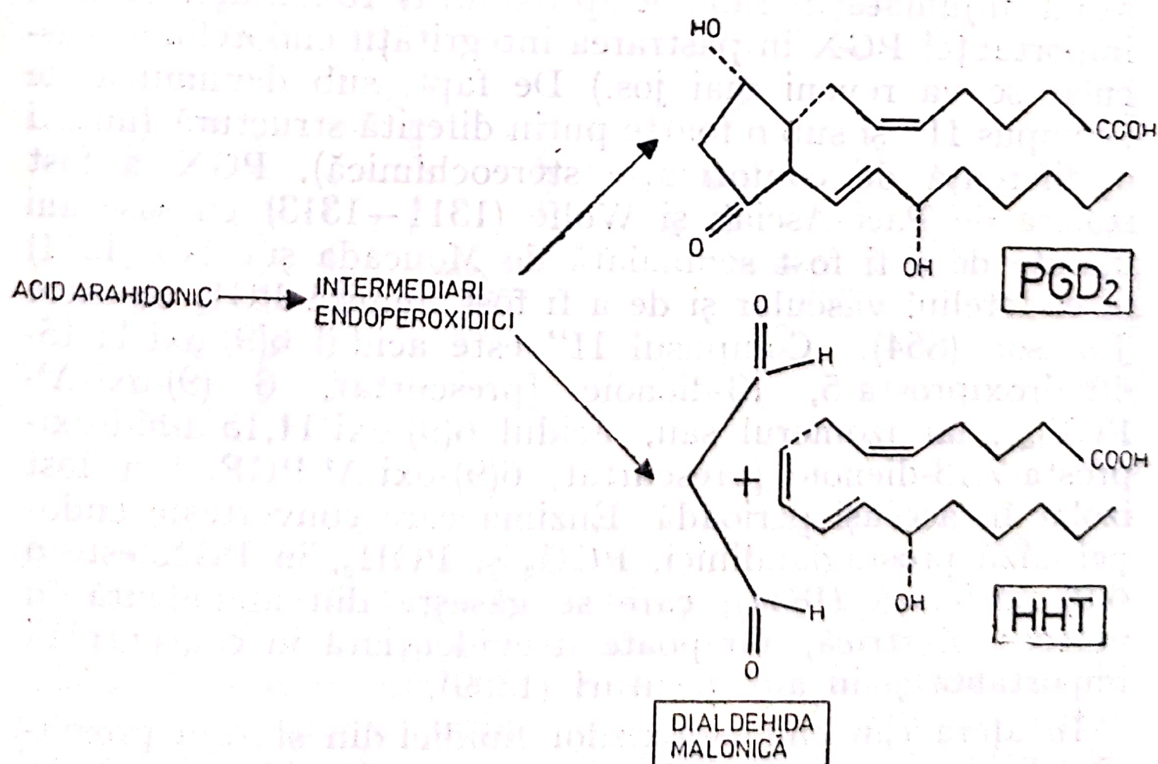


Fig 19. Metabolismul endoperoxizilor prostaglandinici [după Pike (1369)].

apos (pH 7,4) la 37°C, perioada lui de înjumătățire este aproximativ 5 minute (689). În apă, fără vreun adaos, din acești intermediari endoperoxidici se obține un amestec de PGE_2 și PGD_2 în raport de 3:1 (1268). În țesuturi, PGG_2 și PGH_2 se transformă rapid în PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ (684, 1268, 1493, 1798). Acești intermediari endoperoxidici s-au dovedit a avea proprietăți biologice semnificative, cum sînt agregarea rapidă și ireversibilă a trombocitelor umane și contracția mușchiului neted respirator și vascular (673, 689). *In vitro*, în anumite condiții, ei sînt de aproximativ 200 ori mai activi decît PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$. De exemplu, în comparație cu PGE_2, ei induc o contracție mult mai rapidă și mai puternică a arterei ombilicale izolate (1369, 1716). Singura informație existentă în prezent cu privire la acțiunea PGG_2 și PGH_2 asupra mușchiului neted vascular *in vivo* menționează că acești endoperoxizi lipidici induc un „răspuns trifazic" al presiunii arteriale la cobaiul anesteziat (1497). Moncada și colab. (1211) au demonstrat recent că în endoteliul vascular PGG_2 și PGH_2 suferă o transformare enzimatică suplimentară, formîndu-se astfel așa-numita PGX, PGI_2 sau prostaciclină, o substanță instabilă, care conține în molecula sa o punte eterică labilă și se convertește rapid în 6-oxo-$PGF_{1\alpha}$ (fig. 20), timpul său de înjumătățire fiind de aproximativ 10 minute. (Asupra importanței PGX în păstrarea integrității endoteliului vascular se va reveni mai jos.) De fapt, sub denumirea de „compus II" și sub o foarte puțin diferită structură (numai o diferență de conformație stereochimică), PGX a fost izolată de Pace-Asciak și Wolfe (1311—1313) cu șase ani înainte de a fi fost semnalată de Moncada și colab. (1211) în endoteliul vascular și de a fi fost numită PGI_2 de către Johnson (854). „Compusul II" este acidul 6(9)-oxi-11,15-dihidroxiprosta-5, 13-dienoic [prescurtat, 6 (9)-oxi-Δ^5-$PGF_{1\alpha}$], iar izomerul său, acidul 6(9)-oxi-11,15-dihidroxiprosta-7,13-dienoic [prescurtat, 6(9)-oxi-Δ^7-$PGF_{1\alpha}$] a fost izolat în aceeași perioadă. Enzima care convertește endoperoxizii prostaglandinici, PGG_2 și PGH_2, în PGX este o 6(9)-oxiciclază (1844), care se găsește din abundență în mucoasa gastrică, dar poate fi evidențiată în concentrații importante și în alte țesuturi (1309).

În afara căii endoperoxizilor lipidici din sinteza prostaglandinelor, prezentată mai sus, a mai fost descrisă în trombocite altă cale metabolică de tip lipoxigenazic, care

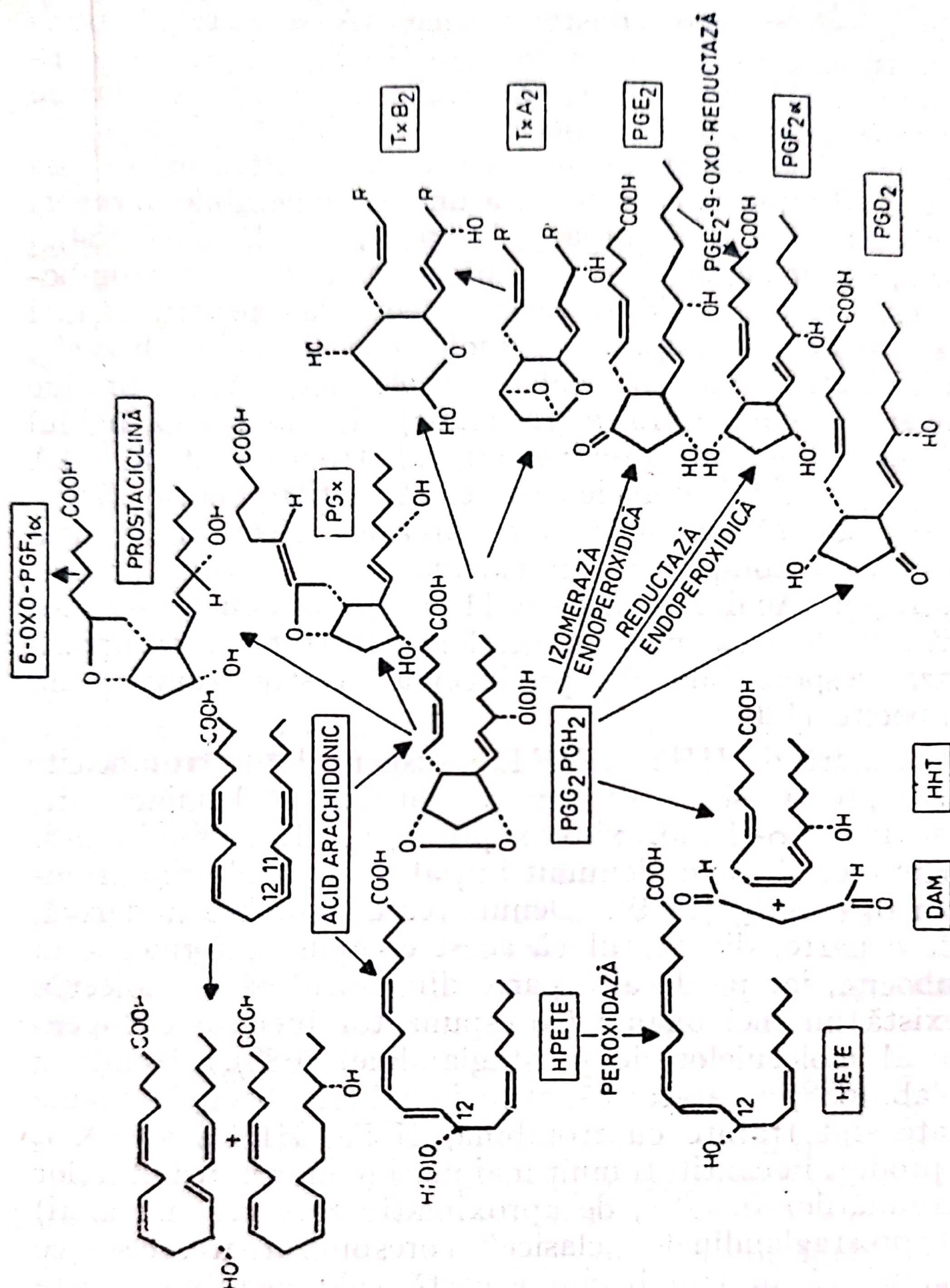


Fig. 20. Schema procesului global de biosinteză a prostaglandinelor din acid arahidonic [modificată după Pike (1369) și Terragno (1680)].

duce de la AA la acidul 12-*L*-hidroxi-eicosa-5, 8, 10, 14-tetraenoic (HETE), *via* hidroperoxidul corespunzător (HPETE). Este interesant de semnalat că această cale metabolică nu este inhibată de acidul acetilsalicilic sau de indometacin, cum se întîmplă în cazul celeilalte căi metabolice (517, 686, 687, 835, 1451, 1460, 1655, 1736), dar este blocată de derivatul acetilenic al AA. La baza descoperirii

acestui compus stau constatarea că AA accelerează agregarea trombocitelor umane *in vitro* (1558), precum și constatarea că el produce agregarea violentă a trombocitelor de iepure *in vivo* (1554). [Injectarea arahidonatului de sodiu (1,4 mg/kg) la iepuri sănătoși a produs moartea lor în mai puțin de 3 minute, ca urmare a unei considerabile agregări trombocitare în unele organe, în special în plămîn (1554).] Inițial, s-a presupus că sinteza prostaglandinelor în trombocite este responsabilă de acest efect, dar pentru că nici PGE_2, nici acidul (di)homo-γ-linolenic și nici acidul linoleic, administrați în cantități egale cu acelea ale AA, nu produc agregarea trombocitară *in vivo* (1265), ci, dimpotrivă, acidul (di)homo-γ-linolenic previne efectul trombozant al AA (1831), iar acidul linoleic are efect antitrombotic (785), a fost logic să se incrimineze în acest efect intervenția unui (unor) compus(și) intermediar(i) în sinteza prostaglandinelor. Acidul 5-*cis*-8-*cis*-11-*cis*-eicosatrienoic s-a dovedit a fi, de asemenea, un excelent substrat pentru lipoxigenaza responsabilă de producerea acestor compuși în trombocite (1265).

În afară de HHT și HETE, suspensiile de trombocite spălate produc și un alt derivat, un derivat hemiacetalic, al acidului 8-(1-hidroxi-3-oxopropil)-9, 12-*L*-dihidroxi-5, 10-heptadecadienoic, denumit inițial PHD și ulterior tromboxan B_2 (TXB_2) (1369). [Denumirea de tromboxan derivă, pe de o parte, din faptul că acest compus se formează în trombocite, iar pe de altă parte din faptul că în molecula sa există un inel oxanic (corespunzător inelului ciclopentanic al moleculelor de prostaglandine) (688).] Hamberg și colab. (688) au arătat că, atunci cînd trombocitele umane spălate sînt tratate cu trombină, HHT, HETE și TXB_2 sînt produși în cantități mult mai mari (conform rezultatelor determinărilor *in vitro*, de aproximativ zece ori mai mari) decît prostaglandinele „clasice" corespunzătoare, ceea ce înseamnă că în trombocite această cale metabolică este mai importantă decît aceea a celorlalți endoperoxizi lipidici (fig. 18). Se pare că situația este similară și pentru alte structuri, pentru că, după administrare de AA (30 μg), acești metaboliți au fost evidențiați, împreună cu PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$, în concentrații mai mari decît acelea ale acestor prostaglandine în perfuzate de plămîn de cobai: 654—2304 ng TXB_2, 192—387 ng HHT, 93—171 ng $PGF_{2\alpha}$, 66—111 ng HETE și 15—93 ng PGE_2 (685, 1369). Cu toate că în

producerea acestor niveluri scăzute de PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ ar putea fi incriminată transformarea lor în 15-oxo-derivații corespunzători, reiese, totuși, din aceste date că cea de-a doua cale metabolică este o cale metabolică majoră, și că, dintre acești compuși, TXB_2 este cel mai important. De asemenea, faptul de a se fi obținut aceste date în perfuzat de plămîn de cobai sugerează cu pregnanță că TXB_2 ar putea avea un rol important nu numai în procesul respirator, ci și în reacțiile anafilactice, cunoscut fiind că la această specie de mamifer plămînul este organul de atac în cazul unor astfel de reacții. În cursul tentativelor experimentale de transformare a PGG_2 în hemiacetal-TXB_2, s-au obținut rezultate care demonstrează producerea unui intermediar „cu viață scurtă" [perioada sa de înjumătățire este de 32 secunde, care a putut fi „fixat" în prezența unor reactanți nucleofilici și a fost numit tromboxan A_2 (TXA_2)]. Structura propusă pentru acest nou intermediar în sinteza prostaglandinelor este ilustrată de figura 20. Precursorii imediați ai TXA_2 sînt PGG_2 și PGH_2, iar enzima care îi transformă în TXA_2 este localizată în microzomii trombocitari și, probabil, în microzomii celulelor pulmonare (688, 1213, 1247). Împreună cu precursorii lor, TXA_2 și TXB_2 se înscriu într-un sistem endoperoxic unitar (1213, 1247). Marea instabilitate a PGG_2, PGH_2 și TXA_2 a constituit un obstacol serios în studierea proprietăților lor biologice. Recent au devenit însă disponibili analogi sintetici stabili ai acestor endoperoxizi prostaglandinici (ASEP) (257, 372). Figura 21 ilustrează doi dintre acești analogi sintetici stabili ai PGG_2: ASEP I și ASEP II.

Se consideră că TXA_2 este responsabil în cea mai mare măsură de activitatea RCS evidențiată de Piper și Vane (1373) și Palmer și colab. (1315) în plămînul de cobai. RCS s-a dovedit însă a fi mult mai stabil decît endoperoxizii prostaglandinici (1729), ceea ce face riscantă asimilarea sa totală cu unul dintre aceștia, așa cum consideră Vane și colab. (640, 1375). Este mult mai probabil ca RCS să fie un compus asemănător, dar nu identic, cu unul dintre acești intermediari prostaglandinici. Pe de altă parte, faptul că endoperoxizii prostaglandinici exercită efecte stimulatoare importante asupra țesutului muscular neted [în cazul mușchiului neted aortic și traheal, aceste efecte depășesc cu mult pe acela al prostaglandinelor înseși (tabelul 5)] îi plasează într-o poziție paradoxală față de prostaglandine,

Tabelul 5. **Activități biologice ale unor prostaglandine și ale unor derivați prostaglandinici** [după Van Dorp (1729) și Hamberg și colab. (673)]

Activitate biologică	PGE_2^*	$PGF_{2\alpha}$	15-Hidroperoxi-PGR_2	PGR_2	PGR_1	PGD_2	PGD_1
Contracția mușchiului neted intestinal	1	0,2	0,5	0,8	0,5	0,1	0,1
Scăderea presiunii sanguine (șobolan)	1	Presor	ND	1	1	0,1	0,1
Contracția mușchiului neted aortic (iepure)	1	ND	50—200	100—450	20	ND	ND
Contracția mușchiului neted traheal (cobai)	Relaxant	1	3—12	5—20	ND	3	ND

*Activitățile biologice ale PGE_2 constituie termeni de referință. ND, nedeterminat. PGR_1 și PGR_2, endoperoxizi prostaglandinici.

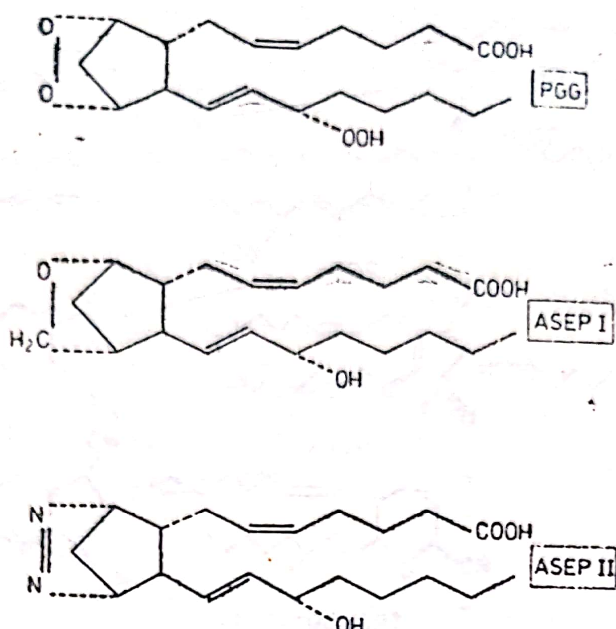


Fig. 21. Structurile unui endoperoxid prostaglandinic natural, acidul 15-hidroperoxi-9α, 11α-peroxidoprosta-5, 13-dienoic (PGG_2) şi ale unor analogi sintetici stabili ai acestuia, anume acidul (15S)-hidroxi-9α, 11α-(epoximetano)prosta-5, 13-dienoic (ASEP I) şi acidul (5Z, 9α, 11α, 13E, 15S)-9, 11-azo-15-hidroxiprosta-5, 13-dienoic (ASEP II) [după Weber şi colab. (1798)].

şi anume aceea că un compus intermediar desfăşoară acţiuni mai însemnate decît desfăşoară însuşi compusul activ final.

Figura 22 ilustrează conceptul global actual al sintezei prostaglandinelor pornind de la AA, iar fig. 23 prezintă mecanismele bioconversiunii acidului (di)homo-γ-linolenic în PGE_1 şi $PGF_{1\alpha}$.

Prin incubaţia acidului (di)homo-γ-linolenic cu homogenate de vezicule seminale de berbec, Nugteren şi colab. (1267) au obţinut, de asemenea, în afară de PGE_1 şi $PGF_{1\alpha}$, patru compuşi (acid 11α-hidroxi-9, 15-dioxo-13-*trans*-prostenoic ; acid 11-hidroxi-eicosa -8-*cis*-12-*trans*-14-*cis*-trienoic ; acid 12-hidroxi-8-*trans*-10-*trans*-heptadecadienoic ; acid 15-hidroperoxi-11α-hidroxi-9-oxo-13-*trans*-prostenoic), iar Granström şi colab. (602) au identificat un al cincilea compus (acid 9α, 15α-dihidroxi-11-oxo-13-*trans*-prostenoic).

La fel, Pace-Asciak şi colab. (1306, 1312) au evidenţiat patru noi produşi derivaţi din AA prin incubaţie cu homogenat de perete gastric şi homogenat de vezicule seminale de berbec (fig. 24), iar, recent, Chang şi colab. (317)

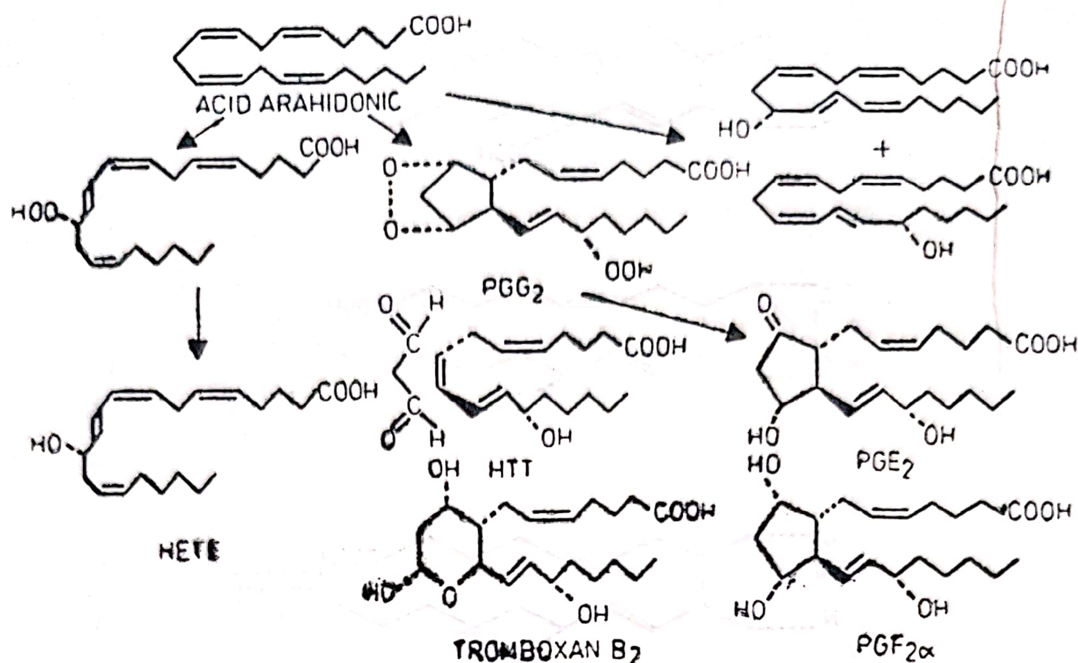


Fig. 22. Metabolismul endoperoxizilor prostaglandinici ilustrînd bioconversiunea acidului arahidonic în PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ şi linia tromboxanică [după Pike (1369)]. (Pentru integrare în procesul biosintetic global prostaglandinic a se revedea şi fig. 20).

au semnalat doi compuşi prostaglandinici noi derivaţi din AA în cursul incubaţiei lui cu homogenat de granulom produs prin injectarea unui preparat de *Chondrus crispus* la şobolan (562), pe care i-au desemnat prin simbolurile PI şi PII. Aceşti produşi sînt sintetizaţi în homogenat

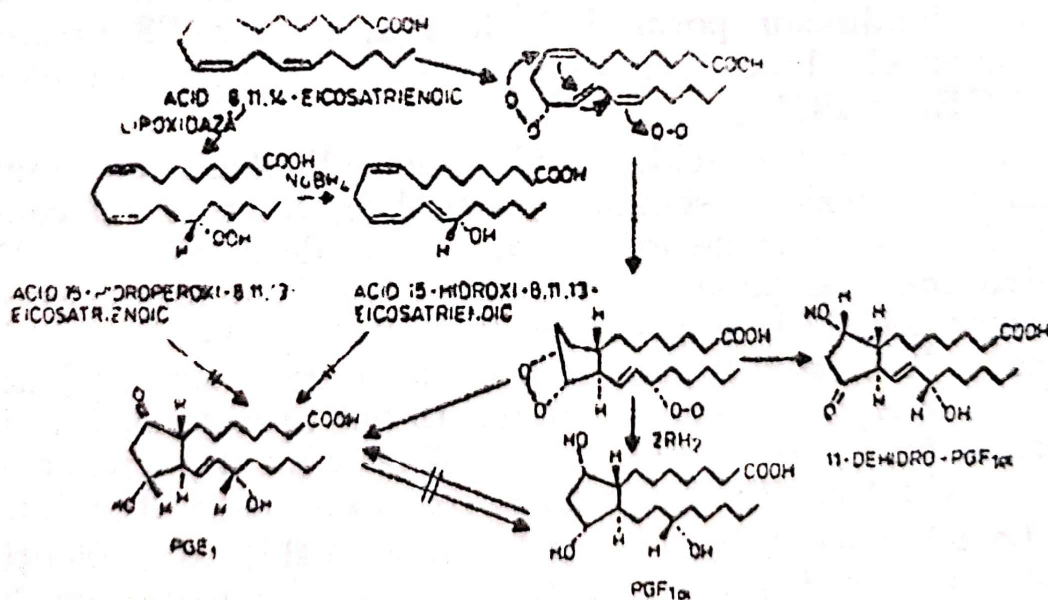


Fig. 23. Mecanismele bioconversiunii acidului (di)homo-γ-linolenic în PGE_1 şi $PGF_{1\alpha}$ [după Horton (795)].

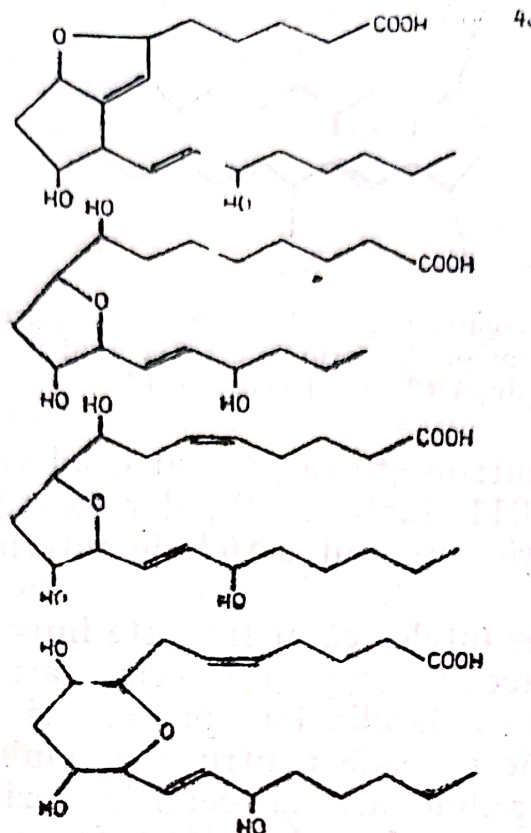


Fig. 24. Derivați ai acidului arahidonic, alții decît PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$, obținuți prin incubația acestui acid cu homogenat de vezicule seminale de berbec [după Pace-Asciak și Wolfe (1306)].

odată cu PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$. Ambii compuși au o structură foarte asemănătoare acelora ale PGE_2 și, respectiv, $PGF_{2\alpha}$, așa cum rezultă din mobilitatea lor cromatografică (în strat subțire) și din analiza lor efectuată prin cromatografie gazoasă asociată cu spectrometrie de masă. Acești compuși conțin o grupare cetonică atașată la C_6 și este probabil ca, structural, ei să fie acid 11α,15α-dihidroxi-6-oxo-prostenoic (PI) și acid 9α,15α-trihidroxi-6-oxo-prostenoic (PII). Dat fiind că ei nu sînt cataboliți ai PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ și nici endoperoxizi prostaglandinici (PGG_2, PGH_2) (689) și că nu sînt convertibili în PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ sau alți compuși similari, s-a presupus că PI și PII sînt produși finali de transformare a AA, la fel cum sînt PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ și TXB_2 (685). În fig. 25 se află formula compusului PII.

Conversiunea precursorilor prostaglandinici în prostaglandine active prin mecanisme complexe de formare a unor intermediari endoperoxidici lipidici, controlate de sisteme

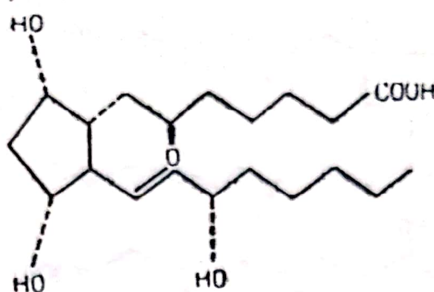


Fig. 25. Formula compusului P II derivat din acid arahidonic prin incubaţie de granulom produs prin injectarea unui preparat de *Chondrus crispus* la şobolan [după Chang şi colab. (317)].

lipoxigenazice, întruneşte în prezent o adeziune largă (673, 684, 687, 689, 1011, 1268, 1369), dar există şi opinii care exclud intervenţia vreunui astfel de intermediar în acest proces (551).

Este de la sine înţeles că ar fi foarte important să se stabilească dacă aceşti compuşi intermediari endoperoxidici din sinteza prostaglandinelor, precum şi metaboliţii lor au o semnificaţie specială pentru alte celule decît trombocitele, celulele pulmonare şi celulele veziculare. Un pas însemnat în această direcţie a fost făcut odată cu descrierea PGX şi a implicaţiilor ei în agregarea trombocitară. Aşa cum s-a constatat în experienţe cu celule endoteliale arteriale provenind de la porci şi iepuri şi celule gastrice fundice provenind de la şobolan (638, 1221) şi, într-o mai mică măsură, cu celule pulmonare, celulele veziculelor seminale şi celulele gastrice, altele decît cele fundice (1212), această substanţă se formează din PGG_2 sau PGH_2 şi are capacitatea de a preveni sau de a opri procesul de agregare trombocitară indusă de AA (sau chiar de a produce reversiunea acestui proces). Este interesant de semnalat că, sub acest aspect, PGX se deosebeşte total de precursorii săi imediaţi, PGG_2 şi PGH_2, care induc agregarea trombocitelor [prin acţiune directă asupra lor (689, 1841) şi/sau prin transformarea acestor endoperoxizi prostaglandinici în TXA_2 (688, 1213, 1247)]. Formarea PGX este puternic inhibată de acidul 5-hidroperoxiarahidonic, CI_{50} fiind 0,43 μg/ml (1233). PGX se transformă rapid într-un compus cu mobilitate cromatografică specifică (1212). Faptul că PGX se formează în celulele endoteliale vasculare [care îl produc din endoperoxizi prostaglandinici, nu şi din AA (1212)], ca şi faptul că ea previne agregarea trombocitară sau realizează reversiunea acesteia şi, în acelaşi

timp, acţionează, în general, ca un agent relaxant al musculaturii netede vasculare [cel puţin în anumite sectoare ale ei, cum sînt arterele trunchiului celiac şi cele mezenterice (1211) şi, foarte probabil, arterele coronare (987)], constituie o dovadă a poziţiei centrale a endoperoxizilor prostaglandinici în metabolismul AA, din ei putîndu-se forma două substanţe foarte active, dar cu activităţi biologice opuse (PGX şi TXA_2) şi sugerează existenţa unui mecanism homeostatic bivalent, foarte eficace, care poate interveni în mod dramatic, fie într-un sens, fie într-altul, ca urmare a inhibiţiei selective a uneia sau alteia dintre enzimele specifice care acţionează asupra acestor intermediari prostaglandinici. În acest context, ar fi de repus în discuţie două fapte. În primul rînd, este de reamintit faptul clasic, potrivit căruia endoteliul vascular este „inert" faţă de trombocite atît timp cît el nu este lezat (1195, 1479), fapt uşor explicabil prin intervenţia PGX, care ar asigura integritatea endoteliului vascular şi, implicit, „inerţia" sa faţă de trombocite (1212). În al doilea rînd, este de reamintit faptul că PGX-sintetaza (nu şi TXA_2-sintetaza) este puternic inhibată de acidul 15-hidroperoxiarahidonic (638). După cum se ştie, peroxidarea lipidică se desfăşoară în plasmă şi în ţesuturi ca o reacţie neenzimatică în prezenţa unor concentraţii mari de oxigen molecular şi a unor ioni metalici care joacă rol de catalizatori (701) şi ea a fost incriminată în procese diverse, ca îmbătrînirea (701), ateroscleroza (581), efectele toxice ale deficienţei de vitamină E (1563, 1854) şi injuriile celulare produse de radiaţiile ionizante (1332). Dacă acidul 15-hidroperoxiarahidonic este unul dintre peroxizii astfel formaţi sau dacă alt peroxid astfel format, are, ca şi acest acid, efect inhibitor asupra PGX-sintetazei, este de la sine înţeles că perturbarea biosintezei de PGX este responsabilă în întregime sau, mai curînd, contribuie la inducerea stărilor patologice, asociate cu peroxidarea lipidelor în sînge şi ţesuturi. Rolul de participant al PGX în aceste circumstanţe este mai plauzibil decît este acela de responsabil exclusiv, dat fiind că a fost observată o acţiune de inhibare a agregării trombocitare şi în cazul fosfolipidelor din microzomii celulelor endoteliale (fosfolipidele sînt componente normale ale fracţiunii microzomice), care pare a fi o acţiune nespecifică. Fosfatidilserina a fost incriminată, în special, în această activitate (1251, 1256). Posibilitatea de extragere

a acestor substanțe cu eter, stabilitatea lor la căldură și imposibilitatea acidului 15-hidroperoxiarahidonic de a le inhiba activitatea asupra agregării trombocitare sînt caracteristici care le deosebesc de PGX.

De asemenea, va fi foarte interesant să se stabilească gradul importanței căilor metabolice care duc la alte serii de compuși, cum sînt aceia descriși de Pace-Asciak și colab. (1306, 1312) și Chang și colab. (317). De exemplu, în peretele gastric, unde au fost descoperiți compușii ciclici raportați de Pace-Asciak și colab. (1306, 1312), conversiunea AA în astfel de compuși ar putea fi calea cea mai importantă. În această privință trebuie semnalat că Gryglewski și colab. (638) sînt de părere că PGX este un intermediar nestabil în sinteza acidului 6(9)-oxi-11,15-dihidroxiprosta-7,13-dienoic și că ea poate fi, de asemenea, precursorul compusului stabil final 6-oxo-$PGF_{1\alpha}$, descriși de Pace-Asciak și Wolfe (1311—1313) și, respectiv, de Pace-Asciak (1303, 1304) în celulele gastrice fundice de șobolan. Mai mult, trebuie subliniat că aceste celule gastrice transformă aproape integral endoperoxizii prostaglandinici în acid 6(9)-oxi-11,15-dihidroxiprosta-7,13-dienoic (1308), probabil *via* PGX. Există acum o evidență experimentală (638), care atestă că PGX se formează și în celulele veziculelor seminale de berbec [în care a fost evidențiat acest 6(9)-oxi-produs (1301)] și în celulele pulmonare de cobai [în care a fost evidențiată, de asemenea, 6-oxo-$PGF_{1\alpha}$ (423)].

La fel, au fost raportate niveluri foarte înalte de HETE în țesutul psoriazic în comparație cu tegumentul neafectat, ceea ce ar putea constitui un punct de plecare pentru descoperirea unor aspecte foarte interesante în patogenia și tratamentul acestei afecțiuni (1369). Pe de altă parte, descoperirea acestor structuri constituie o provocare serioasă pentru specialiștii în sinteze chimice, în special în cazul acelor compuși care sînt relativ nestabili. Pînă în prezent nu au fost raportate date importante privitoare la sinteza chimică a PGG_2 și PGH_2. O tentativă de acest fel a fost făcută de Bundy (257), care a sintetizat analogi structurali ai PGH_2, în care fiecare atom de oxigen de la C_9 și C_{11} din structura endoperoxidului a fost înlocuit cu o grupare metilen (CH_2). Analogi stabili ai endoperoxizilor prostaglandinici, sub formă de azo-compuși au fost sintetizați, de asemenea, de Corey și colab. (372). Acești compuși s-au dovedit a fi chimic foarte stabili și pot fi folosiți ca

modele ale compusului natural. Ca şi acesta, ei sînt agenţi constrictori ai muşchiului neted *in vitro* şi produc agregarea trombocitară. *In vivo*, derivaţi metilenici, ca acidul 15(S)-hidroxi-9α,11α-(epoximetano)-prosta-5Z, 13E-dienoic şi acidul 15(S)-hidrozi-11α,9α-(époximetano)-prosta-5Z, 13E-dienoic ca şi derivaţi azo, ca acidul 15(S)-hidroxi-9α, 11α-(azo)-prosta-5Z, 13E-dienoic, s-au dovedit a avea efect presor atît asupra circulaţiei arteriale sistemice, cît şi asupra circulaţiei arteriale pulmonare, cei dintîi fiind de aproximativ două ori mai activi decît cel din urmă (1455). Este interesant de semnalat că aceşti derivaţi produc o creştere mai importantă a presiunii arteriale sistemice decît prostaglandinele corespunzătoare [de exemplu, $PGF_{2\alpha}$ (tabelul 6)] şi că efectul lor este contrar efectului vascular al AA, care este precursorul acestor prostaglandine. Spre deosebire de derivaţii mai sus menţionaţi ai endoperoxizilor prostaglandinici şi de prostaglandinele corespunzătoare, AA în doză intravenoasă „acută", de 300 μg/kg, are la cîine un efect depresor în circulaţia sistemică, efect de scurtă durată, care este blocat de inhibitorii sintetazei prostaglandinice (1453) şi un efect presor direct în circulaţia pulmonară (1822) şi în circulaţia periferică izolată (membrul posterior izolat) (531). De asemenea, spre deosebire de AA, care nu influenţează direct forţa contractilă a miocardului (deşi dezvoltă un răspuns reflex inotrop pozitiv) (969), dar la fel ca şi prostaglandinele corespunzătoare (PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$), aceşti analogi endoperoxidici prostaglandinici s-au dovedit a avea efect direct inotrop pozitiv la cîine (acest efect nu este înlăturat de substanţe blocante ale reflexelor baroceptoare) (969, 1455). Cu totul remarcabilă este acţiunea lor asupra dinamicii bronhopulmonare la cîine sub anestezie cu pentobarbital, cu ventilaţie pulmonară spontană, la care induc o bronhoconstricţie dramatică (1369).

Este însă greu de spus dacă „manipulările moleculare", reclamate de operaţiile de sinteză menite a stabiliza chimic endoperoxizii prostaglandinici, nu influenţează efectele lor farmacologice într-o măsură în care să le diferenţieze de acelea ale endoperoxizilor prostaglandinici naturali, care apar în cursul bioconversiunii AA în PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$. Această observaţie justifică folosirea de către Corey şi colab. (372) a expresiei „substanţe cu activitate înaltă, similare biochimic endoperoxizilor prostaglandinici", atunci cînd se referă la azoderivaţii acestor endoperoxizi.

Tabelul 6. **Modificările presiunii arteriale sistemice sub acțiunea unor derivați sintetici ai endoperoxizilor prostaglandinei în comparație cu aceea produse de $PGF_{2\alpha}$** [după Rose și colab. (1455)]

Compusul [doza (n)]	Presiunea sanguină inițială (sistolică/diastolică, mm Hg)	Modificarea maximă a presiunii sanguine (sistolică/presistolică, mm Hg)	Procentul de modificare (sistolic/diastolic, ±E.S.)
Acid 15(S)-hidroxi-9α, 11α-(azo)-(prosta-5Z, 13E-dienoic [2,5 μg//kg (4)]	159±6,6/122±2,5	199±10,7/150±3,5	25,2±3,5/22,8±1,0
Acid 15(S)-hidroxi-11α, 9α-(epoximetano)-prosta-5Z, 13E-dienoic [1,25 μg/kg (6)]	168±4,2/126±4,0	191±13,1/148±10,4	13,7±5,5/17,5±4,7
Acid 15(S)-hidroxi-9α, 11α-(epoximetano)-prosta-5Z, 13E-dienoic [1,25 μg/kg (6)]	165±8,4/127±6,4	193±10,0/149±8,4	17,0±4,3/17,3±2,8
$PGF_{2\alpha}$ [5 μg/kg (7)]	172±6,1/131±4,6	199±10,5/154±8,4	15,7±4,7/17,6±5,2

Surse de substraturi

Acizii grași polinesaturați precursori ai prostaglandinelor sînt acizi grași esențiali (AGE) și sînt stocați în membranele celulare sub forma unei componente a moleculelor lor fosfolipidice (în special, a moleculelor de lecitină). Dat fiind că AA este unul dintre cei mai răspîndiți AGE din organismele mamiferelor, în țesuturile cărora el se află sub formă esterificată și se dispune în fracțiunea β-fosfolipidică (1277), este de la sine înțeles că majoritatea țesuturilor acestora conțin în mod dominant PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ (793, 795).

AGE sînt larg răspîndiți atît în regnul vegetal, cît și în cel animal. AA [care este corespondentul nesaturat al acidului arahidic, extras pentru prima dată de Grössmann (637) din uleiul fructelor de *Arachis hypogaea*] a fost izolat pentru prima dată în 1909 din lecitina hepatică de către Hartley (704), dar descoperitorul său, în mod cu totul paradoxal, nu i-a dat un nume. Acesta a fost unul dintre primii cercetători care au stabilit că trigliceridele din grăsimea de depozit din organism conțin aproape în întregime AG saturați, în timp ce în fosfolipidele animale se află, mai ales, AG nesaturați și a sugerat că AG nesaturați se formează din AG saturați, dehidrogenarea enzimatică fiind în acest caz prima etapă, o etapă furnizoare de energie, în cursul procesului degradativ al AG. (Ulterior, acest concept a fost înlocuit cu acela al β-oxidării, potrivit căruia procesul degradativ nu are loc la nivelul dublelor legături formate.) Paternitatea numelui AA îi aparține lui Leukowitsch (1064). În ceea ce privește acidul linoleic, un acid gras de origine vegetală, se știe încă din 1929—30 că el este capabil să înlăture simptomele carențiale produse la șobolan printr-o dietă fără grăsimi (265, 266). Cam din aceeași perioadă a fost semnalată posibilitatea ca, în organismul mamiferelor, acidul linoleic să fie transformat în AA (487). Cum pînă în 1955 nu a existat nici o informație asupra existenței AA în plante și uleiuri vegetale (în contrast cu prezența lui în țesuturile animale), acest fapt a fost considerat ca o dovadă *apriori* a conversiunii acidului linoleic în AA în aceste țesuturi (1729, 1730). Prin observația din 1953 a lui Thomasson (1689), potrivit căreia acidul γ-linoleic (acid *cis*-6, *cis*-9, *cis*-12-octadecatrienoic) este un AGE, s-a făcut un progres deosebit în înțelegerea relației biologice dintre acidul linoleic și AA.

Abia în urmă cu 15—20 ani s-a arătat că atît AA, cît şi acidul γ-linolenic se sintetizează nu numai în ţesuturile animalelor superioare, cum se presupunea pînă atunci, ci şi la plantele şi animalele inferioare (1252). Astfel, AA a fost izolat în cantităţi considerabile din protozoare, alge, diverse specii de ferigă şi muşchi, iar acidul γ-linolenic din protozoare, flagelate, ciuperci, boraginacee, liliacee şi seminţe oleaginoase de hamei şi cînepă, dar trebuie ţinut seamă că producerea lor în diverse organisme animale şi vegetale este într-atît dependentă de condiţiile de creştere, încît pot exista mari fluctuaţii de concentraţie de la un organism la altul sau de la un tip de organisme la alt tip (497, 1729, 1730). Pentru AG nesaturaţi, de felul AA, alga *Euglena gracilis* este dată ca cel mai bun exemplu în această privinţă. Această algă este considerată a fi foarte apropiată filogenetic de *Protistae* şi poate constitui o verigă între plante şi animale (966). Ea este capabilă să sintetizeze atît acizi polienoici caracteristici pentru plantele superioare, cît şi acizi polienoici caracteristici pentru animalele inferioare în funcţie de condiţiile ei de existenţă. Dacă celulele de *E. gracilis* cresc sub expunere continuă la lumină, ele produc, pe lîngă un mare număr de AG saturaţi, în special acid α-linolenic (acid *cis*-9, *cis*-12, *cis*-15-octadecatrienoic), care nu se formează în celulele de *E. gracilis* crescute în întuneric. În absenţa luminii şi într-un mediu de cultură carenţial, aceste celule produc mari cantităţi de AA (1729, 1730). Aşa cum menţionam mai sus, în membranele celulare AG nesaturaţi sînt încorporaţi în fosfolipide, care, la rîndul lor, sînt unităţi constitutive membranice. Se poate spune că, în condiţiile menţionate de creştere carenţată a acestor celule, are loc un proces de adaptare, şi anume, în loc să se formeze membrane hidrofobe care permit numai un contact restrîns cu mediul înconjurător, se formează membrane în stare să asigure o mai mare absorbţie a subtanţelor din mediul apos înconjurător (1457).

La plante, în care aceşti AG nesaturaţi sînt produşi prin sinteză de AG saturaţi, ulterior desaturaţi enzimatic, funcţia lor este totdeauna legată de aceea a membranei celulare. Se presupune că lungimea lanţurilor AG şi gradul lor de desaturare condiţionează proprietăţile fizice specifice ale membranelor celulare. La animale, situaţia pare a fi oarecum diferită. S-a menţionat mai înainte că AG poli-

nesaturați precursori ai prostaglandinelor sînt AGE, în acel caz făcîndu-se referire la mamifere. Există însă unele indicații potrivit cărora ei sînt AGE și pentru animalele inferioare. De exemplu, la larva fluturelui de varză *(Trichoplusia ni)*, α-linolenatul s-a dovedit a fi o substanță nutritivă într-atît de esențială, încît nu poate fi înlocuită nici chiar de linoleat (330, 1024). Abstracție făcînd de rolul prostaglandinelor în funcțiile membranelor celulare, AG polinesaturați din membranele celulare ale animalelor au ei înșiși, pe lîngă un rol structural, și roluri funcționale. Ei mențin moleculele anumitor enzime membranice în situația de a-și putea „expune" centrii lor activi și, mai mult, fac parte din constituția unor enzime cu caracter lipoproteic. De asemenea, ei joacă un rol bine definit în schimburile transmembranice de lipide (1729, 1730).

Așadar, biosinteza prostaglandinelor implică, în prealabil, scindarea moleculelor fosfolipidice și eliberarea AGE (fig. 17). Acest proces este controlat de fosfolipaza A și este socotit a fi un proces autolimitativ (1009, 1804), așa cum sugerează datele raportate de Kunze și colab. (988, 989) cu privire la efectul adaosului de fosfolipază A la un mediu de incubație conținînd homogenat de vezicule seminale bovine asupra biosintezei de prostaglandine. În trombocite, fosfolipaza A reglează eliberarea AA din arahidonilfosfatidilcolină (185), iar în alte celule din alte fosfolipide și din trigliceride (1727). Activarea fosfolipazei A este produsă de diverși stimuli fiziologici, farmacologici și patologici, dar mecanismul(ele) activării ei nu este (sînt) complet elucidat(e). Conceptul actual asupra activării fosfolipazei A a avut ca punct de plecare constatarea că, în concentrații mici, PGE_1 inhibă eliberarea de glicerol și AG din țesutul adipos (1496). În baza acestei observații, Ramwell și Shaw (1541) au lansat ipoteza că prostaglandinele endogene sînt responsabile de reglarea lipolizei, pe care o realizează printr-un mecanism de *feed-back* cu participarea altor hormoni (fig. 26). În țesutul adipos se găsesc atît acid arahidonic (1,7%), cît și acid (di)homo-γ-linolenic (0,1%) (1727) și se produc în cantități mici, dar suficiente pentru a declanșa acest mecanism de *feed-back*, atît PGE_1 (1402, 1541), cît și PGE_2 (1727), pe cale enzimatică (1450), ca și pe calea unei autooxidări neenzimatice (1270). Ritmul de formare a PGE_2 în țesutul adipos epididimal de șobolan a fost stabilit la 20 ng/g țesut/60 min

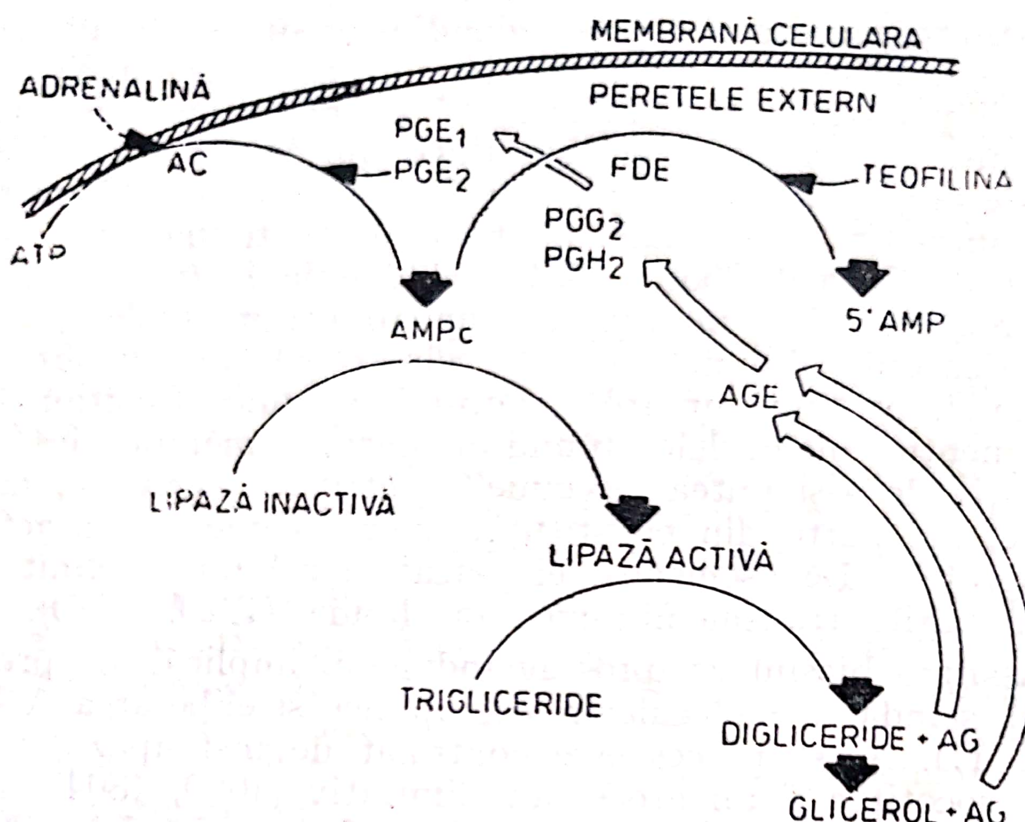


Fig. 26. Schema activării hormonale a lipolizei în țesutul adipos [modificată după Shaw și Ramwell (1541)].

(1727), o cantitate care poate fi efectivă în mecanismul de reglare a lipolizei celulare. În alte celule de mamifere, proporția dintre conținutul de AA și acela de acid (di)homo-γ-linolenic este aproximativ de același ordin (795), ceea ce justifică extrapolarea observațiilor privind țesutul adipos și la alte țesuturi.

După scindarea fosfolipidelor de către fosfolipaza A în AGE precursori, aceștia devin susceptibili de a suferi acțiunea enzimelor responsabile de sinteza prostaglandinelor. Se presupune că însăși fosfolipaza A este responsabilă de această susceptibilitate, dat fiind că injectarea ei la broască s-a dovedit a stimula *in vivo* sinteza de prostaglandine în peretele intestinal (429) și că, de asemenea, această enzimă s-a dovedit a stimula *in vitro* biosinteza de prostaglandine (483).

Fosfolipaza A este inhibată complet de mepacrină (1743).

Relația dintre biosinteza de proteine și aportul de AGE este ilustrată în mod peremptoriu în fig. 27. Din această figură se poate vedea că nivelul PGE_2 în medulara renală este mai scăzut cu aproximativ 55% la iepuri AGE — de-

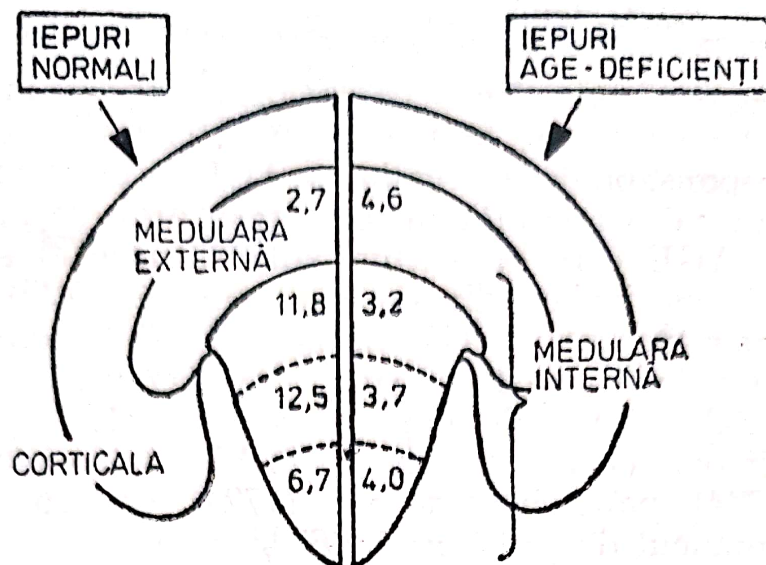


Fig. 27. Conținutul de PGE_2 (μg/g țesut umed) în medulara renală la iepuri normali și iepuri AGE-deficienți [după Jouvenaz și colab. (864)].

ficienți decît la cei normali (864), fapt care se corelează dealtfel, cu scăderea substanțială a granulelor de grăsime (conținătoare de AA și acid (di)homo-γ-linolenic) din celulele interstițiale renale la aceste animale (1727). Această relație a fost pusă în evidență și la șobolani la care s-a constatat o scădere remarcabilă a PGE_2 din epiderm după un anumit timp de privațiune de AGE (50 ng/g țesut față de 230,56 ng/g țesut) (1727).

Sisteme enzimatice

Enzimele care joacă un rol în biosinteza prostaglandinelor sînt legate de membranele celulare. Tentativele de a le solubiliza și a le detașa de aceste membrane au avut pînă acum ca rezultate doar detașarea unor componente ale complexului enzimatic, cunoscut sub numele generic de sintetază prostaglandinică, care sînt capabile să catalizeze nu întregul proces de biosinteză a prostaglandinelor, ci numai anumite etape ale acestuia. În prezent, speranța de a dispune curînd de tehnici care să permită separarea de „enzime pure" din acest complex nu este justificată de rezultate practice.

Sintetaza prostaglandinică

Sintetaza prostaglandinică (sintetaza endoperoxidoprostaglandinică) nu este, de fapt, o enzimă, ci un complex enzimatic responsabil de conversiunea AGE în prostaglandine. În mod normal, ea se află în toate țesuturile de mamifere, alături de AGE care constituie substraturile ei specifice. Astfel, ea a fost izolată din prostata umană (1725), veziculele seminale de berbec (1724), bou (1786) și om (1725), plămînul și intestinul de cobai și oaie (1724), endometrul uman (1724), uterul de oaie și cobăiță (1724), timusul și inima de oaie (1724), ficatul și rinichiul de șobolan, cobai și oaie (1724), pancreasul de oaie (1724), creierul de cobai (1724), stomacul de șobolan (1306) și irisul de porc (1780). Cea mai productivă sursă de sintetază prostaglandinică s-au dovedit a fi veziculele seminale de berbec (793, 1729, 1730). Încercările de separare a sintetazei prostaglandinice au condus la concluzia că ea se află în subfracțiunea microzomală (912, 1724), o subfracțiune eterogenă, care cuprinde citomembrane α (reticul endoplasmic rugos), citomembrane β (reticul endoplasmic agranular), citomembrane γ (membrane ale complexului Golgi), fragmente de membrană nucleară, fragmente de membrană plasmatică și ribozomi (care ajung în fracțiunea microzomală odată cu citomembranele α), adică subfracțiunea care conține aproape exclusiv structuri membranice ale celulei. O subfracțiune deosebit de bogată în această enzimă se poate obține din homogenate de vezicule seminale de berbec prin centrifugare timp de 60 minute la 100 000 X g, după ce în prealabil au fost înlăturate celelalte particule subcelulare prin centrifugare la turații mai mici. Sedimentul astfel obținut și congelat își păstrează activitatea enzimatică cîteva luni prin stocare la —20°C (793, 795).

În experiențe de incubație a AGE precursori ai prostaglandinelor cu homogenat de vezicule seminale de berbec, ca sursă de sintetază prostaglandinică, se obține un amestec de prostaglandine E și F [în funcție de AGE se obține fie un amestec de PGE_1 și $PGF_{1\alpha}$, fie un amestec de PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$, împreună cu produși secundari rezultați din degradarea neenzimatică a intermediarilor endoperoxidici din sinteza prostaglandinelor (128, 161, 1727)]. Condiția

minimă pentru a se obţine prostaglandine dintr-un AG este aceea de a exista în structura lui duble legături *cis* cel puţin în poziţiile C_8, C_{11} şi C_{14}.

Relaţia substrat — enzimă

În ceea ce priveşte specificitatea de substrat a sintetazei prostaglandinice, ea este foarte greu de stabilit tocmai din cauza eterogenităţii ei. Încercări de a evalua acest aspect s-au făcut, în afară de AG precursori recunoscuţi ai prostaglandinelor, pe mai multe tipuri de substraturi similare: (1) acizi trienoici cu 20 atomi de carbon în care sistemul celor trei duble legături a fost deplasat în lanţurile colaterale fie spre gruparea alchilică, fie spre cea carboxilică; (2) compuşi în care distanţa dintre gruparea alchilică terminală şi prima dublă legătură a fost constantă, la poziţia ω6, dar în care a variat lungimea lanţului la gruparea carboxilică terminală (aici au fost incluşi AG cu 18—22 atomi de carbon şi 3—4 duble legături); (3) compuşi asemănători acelora din grupul precedent, în care însă lanţul carboxilic a fost constant, dar a variat lungimea lanţului alchilic (1727). Sintetaza prostaglandinică s-a dovedit a fi activă numai asupra unora dintre membrii ultimelor două grupări de compuşi şi anume pe lîngă ω6-AG naturali, asupra ω5-AG şi ω7-AG, care au fost convertiţi de către această enzimă în ω-norprostaglandine şi, respectiv, ω-homoprostaglandine cu activitate biologică remarcabilă (tabelul 7). În afară de faptul că sintetaza prostaglandinică acţionează numai asupra AG cu 19, 20 şi 21 atomi carbon, s-a mai constatat că ea converteşte (18: 3)-ω4-AG şi (19: 3)-

Tabelul 7. **Specificitatea de substrat a sintetazei prostaglandinice (Δ-5, 8, 11, 14-precursori şi prostaglandinele corespunzătoare)** [după Van Dorp (1727)]

γ	Precursori			Prostaglandine
2	18 : 3		ω4	nici o prostaglandină ω-nor-PGE_1 şi
3	19 : 3	19 : 4	ω5	ω-nor-PGE_2
4	20 : 3	20 : 4	ω6	PGE_1 şi PGE_2
5	21 : 3	21 : 4	ω7	ω-homo-PGE_1 şi ω-homo-PGE_2
6	22 : 3		ω8	nici o prostaglandină

·ω5-AG în mono-hidroxi-AG conjugați într-o mai mare parte decît în prostaglandine. De exemplu, dintre acizii tot-*cis*-tetraenoici, cei cu 20 atomi de carbon și homologii lor cu 19 atomi de carbon produc sub acțiunea sintetazei prostaglandinice PGE_2 în proporție de 71% și, respectiv, α-nor-PGE_2 în proporție de 41%, în timp ce cei cu 21 sau 22 atomi de carbon produc aceste prostaglandine numai în proporție de 25% (793, 1653). De asemenea, s-a stabilit că există o strînsă corelație între activitatea de AGE a precursorilor prostaglandinici și ritmul de formare a prostaglandinelor corespunzătoare. Astfel, AG cu 18 sau 22 atomi de carbon și trei duble legături la C_8, C_{11} și C_{14} nu au activitate de AGE și nici nu sînt transformați în prostaglandine de către sintetaza prostaglandinică. Trebuie, de asemenea, semnalat că AG cu 20 atomi de carbon și patru duble legături prezintă, în general, un ritm mai înalt de conversiune în prostaglandine sub acțiunea acestei enzime decît cei cu 20 atomi de carbon și trei duble legături. Se pare că locul și natura acestei a patra duble legături condiționează într-o bună măsură activitatea de AGE a AG precursori (tabelul 8). Din acest tabel se poate vedea că doi stereoizomeri ai AA, în care o dublă legătură *cis* a fost substituită cu o dublă legătură *trans*, prezintă susceptibilități diferite față de acțiunea sintetazei prostaglandinice:

Tabelul 8. **Relația dintre numărul și natura dublelor legături ale unor AG precursori, activitatea lor de AGE și conversiunea lor în prostaglandine E** [după Van Dorp (1727)]

AG (20 : 3 și 20 : 4)	Activitatea AGE (18 : 2-ω6 = =100)	Ritmul de formare a prostaglandinelor (20 : : 3-ω6 = =100)	Prostaglandine formate
8*c*, 11*c*, 14*c*	102	100	PGE_1
2*t*, 8*c*, 11*c*, 14*c*	—	18	2*t*—PGE
3*t*, 8*c*, 11*c*, 14*c*	—	65	3*t*—PGE
4*c*, 8*c*, 11*c*, 14*c*x	67	66	4*c*—PGE
5*c*, 8*c*, 11*c*, 14*c*x	106	107	PGE_2
5*t*, 8*c*, 11*c*, 14*c*	—	45	5*t*—PGE
8*c*, 11*c*, 14*c*x 18*c*	7	6	18*c*—PGE
5*c*, 8*c*, 11*c*, 14*t*	—	2	—

*Stereoizomeri ai AA; *c*, *cis*; *t*, *trans*.

acidul 5-*trans*-arahidonic este atacat, formîndu-se un izomer activ al PGE_2, în timp ce, practic, acidul 14-*trans*-arahidonic nu este convertit în prostaglandină. Izomerii prostaglandinici obţinuţi din izomerii corespunzători ai AA, au în general, o activitate mai slabă decît prostaglandinele respective. Din acest punct de vedere, 2-*trans*-PGE_2 prezintă un oarecare interes, pentru că ea s-a dovedit a fi un inhibitor foarte puternic al agregării trombocitare, dar un foarte slab stimulant al contractilităţii muşchiului neted ileal (956, 1727). Derivaţii esterici şi derivaţii alcoolici ai AGE precursori, ca tot-*cis*-8, 11, 14-eicosatrienolul sau tot-*cis*-5, 8, 11, 14-eicosatetraenolul, nu constituie substraturi pentru sintetaza prostaglandinică (1653).

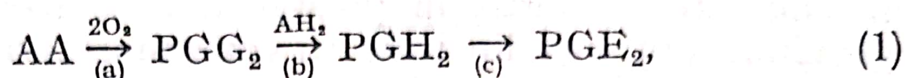
În sfîrşit, trebuie menţionat că transformarea AGE precursori în prostaglandine poate avea loc şi în absenţa unei activităţi enzimatice, dacă, bineînţeles, este prezent oxigenul, dar producţia de prostaglandine este foarte scăzută în acest caz (1270).

Alte enzime

S-a observat că în prezenţa glutationului, activitatea sintetazei prostaglandinice este stimulată considerabil, dar se formează aproape exclusiv prostaglandine E, în dauna prostaglandinelor F (795, 1729, 1730). Una dintre enzimele incriminate în această reacţie este peroxidaza glutationică (1729, 1730). Rolul glutationului în sinteza prostaglandinelor pare a fi cu totul particular, pentru că prin utilizarea altor compuşi sulfhidrici (cisteină, homocisteină, tiofenol, acid tioglicolic) s-au obţinut rezultate incomparabil mai slabe (795).

Disponibilităţile de intermediari endoperoxidici prostaglandinici din ultimii ani au permis să se lămurească într-o mai mare măsură căile de biosinteză a prostaglandinelor „clasice" (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGD_2), a HHT şi a dialdehidei malonice asociate acestuia, dar mai ales au permis să se stabilească factorii care influenţează raporturile dintre aceşti produşi finali.

Astăzi se presupune că succesiunea etapelor conversiunii AA în PGE_2 în microzomi este următoarea*:



$$AA \xrightarrow[(a)]{2O_2} PGG_2 \xrightarrow[(b)]{AH_2} PGH_2 \xrightarrow[(c)]{} PGE_2, \qquad (1)$$

AH_2 indicînd un donor convenabil de hidrogen. Este destul de sigur că reacțiile (a) și (b) sînt catalizate de aceeași enzimă. Recent, această enzimă a fost purificată (pînă la homogenitate) de către Miyamoto și colab. (1207), care au folosit ca sursă veziculele seminale de bou, și a fost numită sintetază endoperoxidică prostaglandinică (endoperoxid-sintetază prostaglandinică). Această enzimă desfășoară în același timp o activitate ciclooxigenazică (cu capacitatea de a încorpora două molecule de oxigen) și o activitate peroxidazică (332). În legătură cu acest fapt, trebuie subliniat că activitatea acestei enzime poate fi inhibată de catalază. Catalaza ar putea fi unul din inhibitorii citoplasmatici care maschează uneori activitatea acestei enzime în extractele „crude" din țesuturi de mamifere (616, 764, 1050, 1220, 1437, 1495, 1805). Reacția (c) este controlată de o izomerază endoperoxidică ($PGH_2 \rightarrow PGE_2$-izomerază) (1268), care este, de asemenea, o enzimă localizată în membranele celulare. Aceasta este reacția în care are loc intervenția, mai sus menționată, a glutationului (și, implicit, a enzimelor corelate) în sinteza prostaglandinelor.

Sintetaza endoperoxidică prostaglandinică nu se găsește totdeauna împreună cu izomeraza endoperoxidică. Astfel, se explică faptul că, de exemplu, în plămînul de cobai și în trombocite, PGH_2 este convertit în TXB_2 (688), în timp ce în diverse organe de șobolan sau oaie PGH_2 este transformat în PGD_1 și PGD_2 (332, 1268). Dar chiar atunci cînd aceste două enzime se află împreună, nu totdeauna procesul de biosinteză duce la proporții similare de prostaglandine.

Recent, Christ-Hazelhof și colab. (332) au demonstrat că nu numai glutation-peroxidaza, ci și glutation-S-transferaza împreună cu serumalbuminele sînt implicate în această diversificare. După cum se știe, glutation-peroxidaza catalizează reducerea H_2O_2, ca și a altor hidroperoxizi organici, în prezența glutationului ca donor de hidrogen (537, 1084) și, dintre hidroperoxizii organici, s-a con-

*Pentru formulele structurale, a se revedea fig. 22 și 23.

statat că 15-hidroperoxi-PGE_1 este rapid redusă de către această enzimă (1729). Deși se cunoaște faptul că peroxizii dialchilici nu sînt atacați de această enzimă, s-a presupus că inelul endoperoxidic tensionat al PGH_2 s-ar putea comporta diferit față de ea, dar tentativele efectuate în vederea confirmării acestei presupuneri nu au dat rezultatele scontate. În ciuda faptului că această enzimă este capabilă să atace 15-hidroperoxi-PGE_1 și acidul 13-hidroperoxi-9, 11-octadecadienoic, ea nu poate transforma PGH_2 în $PGF_{2\alpha}$ nici chiar cînd enzima se află în exces (150 μg proteină) (332). În schimb, glutation-S-transferaza, în variatele ei tipuri, pare a fi responsabilul primar al reacției (c) de transformare a PGH_2 în prostaglandine stabile.

Glutation-transferazele acționează asupra substraturilor organice cu centri electrofilici, cum sînt compușii cu clor, cetonele nesaturate conjungate și epoxizii (279, 653, 655). În experiențe cu glutation-S-transferazele A, B, C și D + + E, extrase și purificate din ficat de șobolan (655) și glutation-S-transferazele SL, SLI și SL2, extrase din plămîn de oaie (332), s-a putut arăta că fiecare dintre ele este capabilă să ducă la creșterea concentrației de $PGF_{2\alpha}$ după incubație cu PGH_2, dar pe lîngă $PGF_{2\alpha}$, glutation-*S*-transferazele SL s-au dovedit a produce și PGD_2, în timp ce glutation-S-transferazele hepatice, în special B și D + E, produc cantități mai mari de PGE_2 (332). Prezența glutationului este necesară atît pentru formarea $PGF_{2\alpha}$, cît și pentru formarea PGD_2. În ceea ce privește specificitatea de substrat, glutation-S-transferazele SL pot fi comparate, într-o anumită măsură, cu glutation-S-transferaza hepatică B (655), care este mult asemănătoare (dacă nu chiar identică) cu ligandina, o proteină hepatică majoră, cu rol în cuplajul proteină-enzimă (654). Atît glutation-S-transferaza pulmonară, cît și glutation-S-transferaza hepatică B sînt dimerice (sînt constituite din două lanțuri polipeptidice cu greutăți moleculare egale), au greutăți moleculare aproximativ egale (cea dintîi 46 000, iar cea de a doua 45 000), au un punct izoelectric foarte ridicat (9,8—9,9), conținutul lor de aminoacizi este foarte asemănător (tabelul 9), după cum asemănătoare este și specificitatea lor de substrat (332).

Dat fiind că, așa cum s-a menționat mai sus, glutation-S-transferazele realizează adițiunea $GS^{(-)}$ la centrii electrofilici ai substraturilor (279, 653, 655), s-a presupus că aceste

Tabelul 9. **Conținutul în aminoacizi al glutation-S-transferazei SL (pulmonară) în comparație cu conținuturile în aminoacizi ale glutation-S-transferazelor A, B și C (hepatice)** [după Habig și colab. (655) și Christ-Hazelhof și colab. (332)]

Enzima	Liz	His	Arg	Asp	Tre	Ser	Glu	Pro	Gli	Ala	Val	Met	Ile	Leu	Tir	Ten	Trp
SL	37	6	20	35	12	13	45	22	25	27	23	7	21	52	12	15	10
A	26	6	22	37	11	18	46	20	21	31	25	8	18	50	13	17	9
B	34	6	21	45	13	20	42	22	19	20	11	10	22	45	23	20	6
C	35	6	21	44	12	17	41	22	21	20	22	10	19	45	22	22	6

Rezultatele sînt exprimate în mol aminoacizi/45 000 g enzimă.

enzime realizează adiţia $GS^{(-)}$ la endoperoxidul prostaglandinic şi că, astfel, s-ar obţine un complex foarte hidrofil endoperoxid prostaglandinic-glutation (*prostaglandin-glutathione adduct*). Tentativele de a detecta acest complex în cursul transformării PGH_2 în $PGF_{2\alpha}$ şi/sau PGE_2 nu au dat rezultatele scontate chiar atunci cînd s-au folosit perioade foarte scurte de incubaţie (15 s) a substratului cu enzima (332), ceea ce înseamnă fie că el nu se produce în cantităţi detectabile, fie că el este foarte nestabil. A fost însă demonstrată formarea unui complex PGA_1-glutation în hematii (278, 279) şi în plămînul de iepure (634, 635) dar acest complex are cu totul altă semnificaţie, el fiind un produs de sulfoconjugare al unui metabolit al acestei prostaglandine, a cărei formare este favorizată de jumătatea ciclopentanică particulară în cazul prostaglandinelor de tip A (278). Oricum, este de reţinut că glutation-S-transferazele sînt răspîndite în toate ţesuturile şi organele (710) şi, ca atare, ele pot fi implicate atît în reacţiile de sinteză, cît şi în cele de degradare a prostaglandinelor.

Un aspect surprinzător este acela că serumalbuminele unor specii diverse de mamifere (om, oaie, porc, bou, şobolan, cobai, iepure) sînt capabile, în lipsa oricărui cofactor, să catalizeze reacţiile $PGH_1 \rightarrow PGD_1$ şi $PGH_2 \rightarrow PGD_2$ (332, 672). Acest efect diferă de la o specie animală la alta [de exemplu, serumalbumina bovină este mult mai activă decît serumalbuminele de iepure (fig. 28)]. Este cunoscut faptul că albuminele leagă numeroşi compuşi organici, în special AG liberi şi se consideră că fiecare moleculă de albumină are mai mulţi „centri puternici de legare" a AG liberi (1343). Este de presupus că stimularea formării de PGD_1 şi PGD_2 de către serumalbumine are la bază interacţiunea endoperoxidului prostaglandinic cu aceşti centri din moleculele lor, fapt sugerat de constatarea că AA deprimă sau anulează acest efect al serumalbuminelor (inhibiţia este aproape completă la aproximativ 6 mol AG/mol serumalbumină) (332). Procesul de activare a formării de PGD_1 şi PGD_2 de către serumalbumine nu poate fi pus pe seama grupărilor lor -SH libere, pentru că procesul nu este influenţat de blocarea acestor grupări cu *p*-cloromercuribenzoat sau NEM (332), ci pare a fi vorba mai curînd de un proces enzimatic.

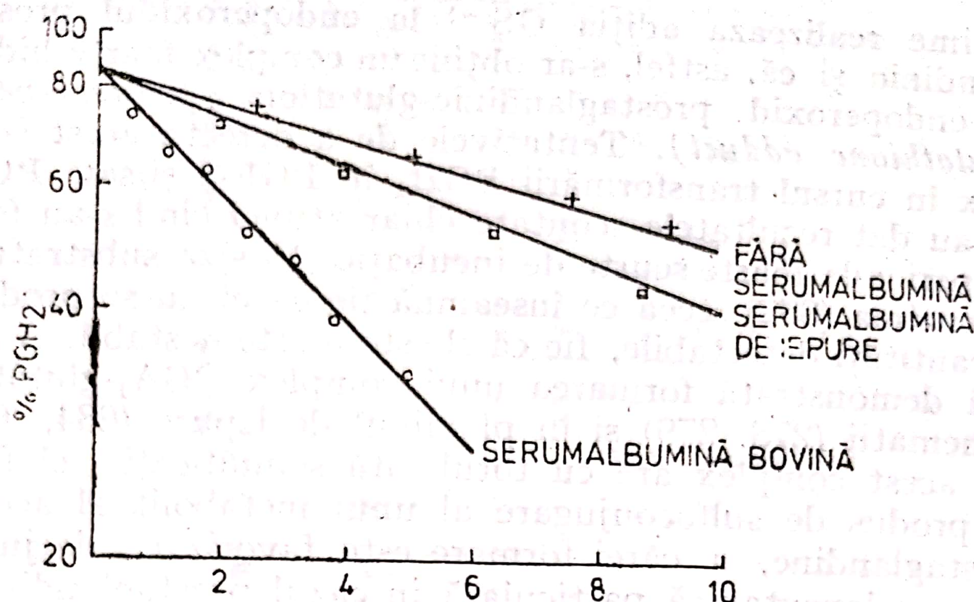


Fig. 28. Incubația a 9 nmol $(1-^{14}C)-PGH_2$ în 2 ml mediu conținînd 0,1 M Tris-HCl/0,1 M fosfat de potasiu/1 mM EDTA (*p*H 8,0) la 20°C în absența și prezența a 2 mg (29 nmol) serumalbumină bovină sau serumalbumină de iepure. Raporturile PGD/PGE rezultate au fost 0,35 fără adaos de serumalbumină, 0,47 cu adaos de serumalbumină de iepure și 2,50 cu adaos de serumalbumină bovină [după Christ-Hazelhof și colab. (332)].

Activatori și inhibitori ai biosintezei prostaglandinelor

În afară de glutation, activitatea sintetazei prostaglandinice este stimulată, de asemenea, de acidul ascorbic (vitamina C) și variați compuși fenolici, dar în această privință ei sînt mai puțin eficienți decît glutationul (1267, 1725). În legătură cu acest fapt, trebuie menționat că unii antioxidanți fenolici, ca α-tocoferolul, hidroxitoluenul butilat și propilgalatul, s-au dovedit a fi inhibitori ai peroxidării lipidice (779, 1672) și, cum era de așteptat, ei sînt și antagoniști ai peroxidării AA de către dioxigenaza din veziculele seminale de berbec (1012). Pe de altă parte, s-a constatat că un antioxidant biologic, *D*-1-α-tocoferolul (vitamina E), administrat la șobolani *per os*, sub formă de acetat, inhibă agregarea trombocitară indusă de colagen (1105). Mai mult, s-a observat că agregarea rapidă a trombocitelor umane spălate indusă de AA peroxidat exogen este abolită prin pretratamentul acestui peroxid lipidic cu α-tocoferol (1190). S-a sugerat că aceste efecte ale α-

tocoferolului se datoresc interceptării formării intermediarilor peroxidici prostaglandinici de către acest compus (779, 1105). Sugestia se bazează, pe de o parte, pe acţiunea cunoscută a α-tocoferolului de antioxidant puternic *in vitro* (1674) care s-ar putea manifesta şi *in vivo*, prin mediaţia unor radicali liberi (611, 1565), în cursul generării de PGG_2 sau PGH_2 (1497), avînd ca urmare o depresiune a acestui proces, iar pe de altă parte pe posibilitatea ca acest compus să modifice structura membranelor biologice (1098) şi, implicit, să perturbe activitatea sistemelor enzimatice legate de aceste membrane, cum sînt fosfolipaza A şi sintetaza prostaglandinică (329, 779, 967).

În aceeaşi ordine de idei, trebuie semnalat că morfina, A, hidrochinona şi, probabil, colchicina şi clorpromazina induc o stimulare moderată a sintetazei prostaglandinice şi că, în contrast, nici adeninnucleotidele neciclice, nici nicotinamidoadeninnucleotidele nu au vreun efect asupra acestui sistem enzimatic (272, 356, 1302, 1444, 1760). Activitatea sintetazei prostaglandinice se află însă într-o relaţie specială cu AMPc şi cu agenţii care condiţionează nivelul său celular. În experienţe pe şobolan, s-a arătat că biosinteza de PGE_2 în lipocite este stimulată în mod considerabil *in vitro*, atît de NA, care activează AC, cît şi de teofilină care inhibă FDE, în ambele circumstanţe efectul direct fiind creşterea cantităţii de AMPc (407). Mai mult, s-a observat că şi adaosul de dibutiril-AMPc la mediul de incubaţie are drept consecinţă creşterea cantităţii de PGE_2 din lipocite (407), la fel cum se întîmplă şi în alte celule, cum sînt celulele tiroidiene (265), fibroblaştii, celulele neuroblastomatoase şi celulele gliomatoase (693).

Totuşi, aceste observaţii nu pot fi generalizate la toate celulele, dat fiind că în cazul trombocitelor situaţia este, într-o bună măsură, diferită. În acest caz, s-a constatat că atît AMPc (1128), cît şi derivatul său dibutirilic (2, 1483) inhibă agregarea trombocitară şi aşa-numita *release reaction*, indusă de diverşi agenţi, ca ADP, colagen şi A. S-a arătat, de asemenea, că PGE_1 şi, într-o măsură mai mică (adică în concentraţii mai mari), PGE_2 inhibă agregarea trombocitară (161, 492, 955, 956, 1480). În concentraţii mici, PGE_2 s-a dovedit însă a stimula agregarea trombocitară produsă de o doză submaximală de ADP (1481). Dat fiind că PGE_1 şi, în concentraţii mari, PGE_2 măresc

nivelul AMPc trombocitar, în timp ce PGE_2, în concentrații mici, ADP, colagenul și, spre deosebire de lipocite, chiar și A scad nivelul trombocitar al acestuia, Salzman (1479, 1481) a emis ipoteza că scăderea nivelului AMPc trombocitar este condiția necesară pentru a se produce agregarea trombocitară și *release reaction* (1481). Recent, s-a arătat că și PGG_2, TXA_2 și TXB_2 induc agregarea rapidă a trombocitelor umane și *release reaction* (686, 1661) și, mai mult, că în cursul acestui proces, declanșat prin acțiunea altor agenți, trombocitele eliberează PGG_2, TXA_2 și TXB_2 (687). Efectul PGG_2 de agregare trombocitară s-a dovedit a fi inhibat de furosemid, care este un inhibitor competitiv al agregării trombocitare induse de ADP (1119). Toate aceste date au condus la concluzia că PGG_2 este mediatorul comun al celorlalți agenți producători ai agregării trombocitare, concluzie atestată și de descoperirea unui caz clinic de disfuncție ciclooxigenazică trombocitară (1119, 1498) și au constituit argumente în sprijinul ipotezei că depresiunea sintezei de prostaglandine este condiția prealabilă a scăderii nivelului AMPc în trombocite (1479, 1481). În acest context se înscriu și observațiile recente ale lui Miller și Gorman (1193) și Claesson și Malmsten (333), potrivit cărora PGG_2 inhibă creșterea concentrației trombocitare de AMPc ca răspuns la acțiunea PGE_1. Acțiunea trombocito-agregantă a PGG_2 a fost pusă însă pe seama eliberării de ADP din trombocite, dat fiind, pe de o parte, că reducerea prealabilă a nivelului acestuia prin fosforilarea lui (în sistemul CP/CPK) are ca efect scăderea remarcabilă a acestei acțiuni (395) și, pe de altă parte, că furosemidul are, de asemenea, un efect deprimant asupra acestei acțiuni (1119). Este puțin probabil ca alternativa prezumptivă ca PGG_2 să acționeze direct asupra AC (1193) să exprime realitatea, pentru că PGG_2 își manifestă efectul de scădere a nivelului AMPc trombocitar numai cînd se produce eliberarea de ADP din trombocite și pentru că scăderea nivelului AMPc trombocitar nu este inhibată de inhibitori ai sintezei de prostaglandine, ca indometacinul (333), ceea ce contravine oarecum ipotezei lui Salzman (1479, 1481), conform căreia biosinteza prostaglandinelor condiționează în mod esențial scăderea AMPc trombocitar.

PGG_2, la fel ca și alți inductori ai agregării trombocitare, provoacă, pe lîngă eliberarea de ADP, eliberare de 5-HT din trombocite și, în consecință, 5-HT ar putea fi, de

asemenea, incriminată în scăderea nivelului AMPc în aceste celule. Totuși, concentrații de 5-HT exogenă, echivalente acelora pe care le eliberează trombocitele, s-au dovedit a nu avea un efect semnificativ asupra conținutului de AMPc din plasma bogată în trombocite (9). În schimb, trombocitele umane spălate nu sînt agregate de ADP, care devine efectiv în acest caz numai în prezența proteinelor plasmatice. Spre deosebire de ADP, PGG_2 și TXA_2 provoacă agregarea acestor trombocite, chiar și în absența proteinelor plasmatice (688, 937), ceea ce sugerează, pe de o parte, că mecanismul de inducere a agregării trombocitare nu este unic, iar pe de altă parte că există diferențe de interceptare a acestor mecanisme de către agenții incriminați. Mai mult, recent s-a demonstrat că dibutiril-AMPc, ca și alți compuși cunoscuți a induce creșterea concentrației AMPc endogen, inhibă sinteza PGG_2 în trombocite, în timp ce nivelurile scăzute de AMPc favorizează sinteza acestuia și că, în concentrații mici, dibutiril-AMPc exogen, care inhibă în mod evident agregarea trombocitară și *release reaction* provocată de colagen și ADP, nu produce o inhibiție semnificativă a agregării trombocitare și *release reaction* provocată de PGG_2 (1118). În schimb, așa cum s-a menționat mai sus, creșterea nivelului AMPc trombocitar indusă de PGE_1 s-a dovedit a avea efect inhibitor remarcabil asupra agregării trombocitare provocate de PGG_2 (333, 1193). Aceste observații arată că efectul AMPc de reglare a agregării trombocitare și a *release reaction* se realizează nu numai prin acțiunea lui asupra ciclooxigenazei, ci și prin acțiuni asupra reacțiilor precedente sau consecutive intervenției acestei enzime în procesul de agregare trombocitară și *release reaction* și în procesul de sinteză a prostaglandinelor (333). De exemplu, AMPc ar putea activa și fosfolipaza A, provocînd astfel eliberarea AA din fosfolipide (fig. 29).

Este interesant de semnalat că există unele date în sprijinul ideii că și alți monofosfați ciclici, ca GMPc și dibutiril-GMPc, în doze mici, nu și în doze mari, ar potența agregarea trombocitară și *release reaction*, printr-un mecanism similar aceluia al AMPc și dibutiril-AMPc, însă există mai multe alte date experimentale care infirmă acest fapt (333, 706, 1193), în ciuda unor observații indubitabile privind creșterea nivelului de GMPc trombocitar prin acțiunea colagenului și a altor inductori ai agregării trombocitelor



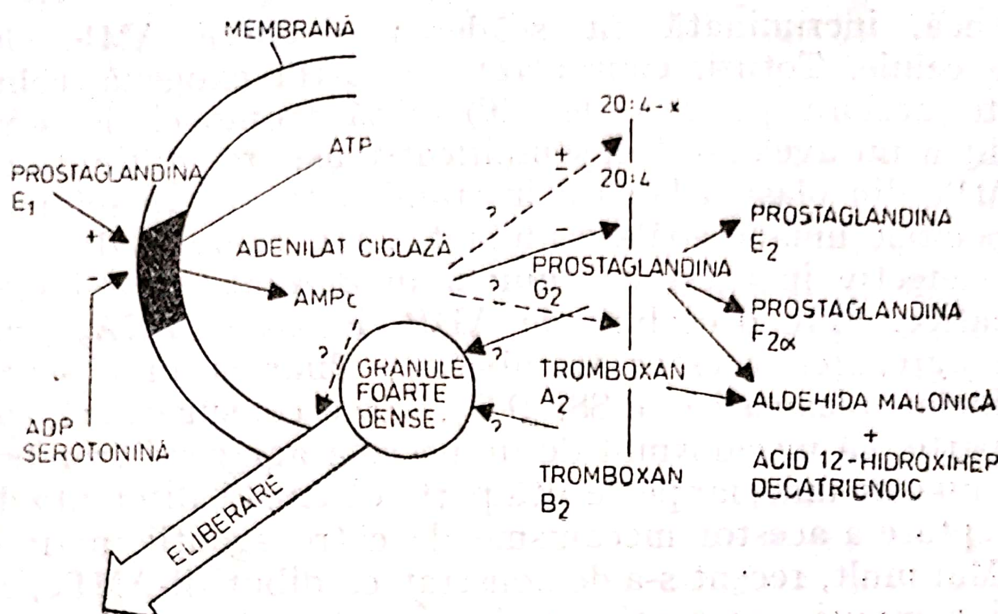


Fig. 29. Schemă ipotetică privind interacțiunile dintre prostaglandine, tromboxani și AMPc în trombocitele umane. 20 : 4-X, acid arahidonic „fixat'' în stocurile de fosfolipide; 20 : 4, acid arahidonic liber [după Claesson și Malmsten (333)].

și scăderea lui prin acțiunea acidului acetilsalicilic (AAS, aspirină).

În prezent, există o evidență considerabilă, atît experimentală, cît și clinică, asupra implicațiilor AAS și a celorlalți trei agenți antiinflamatori cu utilizare clinică largă, indometacinul [acid 1-(*p*-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acetic], fenilbutazona și suprofenul (11, 359, 519, 539, 541, 1741, 1742), în sinteza prostaglandinelor, care au fost stabilite prin studii privind efectele lor inhibitorii asupra funcțiilor trombocitare (agregare, degranulare și relația trombocitelor cu trombina) (505, 1275, 1397, 1578, 1705, 1735) și asupra funcției contractile a mușchiului neted intestinal (475—478). Activitatea AAS ($CI_{50} = 3{,}75 \cdot 10^{-4}$M) este mult mai slabă decît aceea a indometacinului ($CI_{50} = 5 \cdot 10^{-7}$M) (1760). [Acesta din urmă, administrat la cobai în doză orală de 50 mg/kg/zi (3 zile), reduce excreția urinară a acidului 5β,7α-dihidroxi-11-oxotetranorprostanoic, metabolitul major al PGE_2, cu 98% (683).] Disfuncția trombocitară provocată de AAS a fost pusă pe seama interceptării de către această substanță a uneia dintre fazele agregării trombocitare, și anume *release reaction* (1812), care este condiționată într-o măsură deosebită de prostaglandine. Acestea sînt eliberate în cantități crescute din trombocite în cursul activării acestor celule de

către trombină (1578). AAS s-a dovedit a inhiba atît producția trombocitară de prostaglandine, cît și agregarea trombocitară (517). S-a demonstrat că inhibiția sintezei de prostaglandine la nivel trombocitar prin AAS are loc prin perturbarea fazei de peroxidare lipidică a acestui proces, controlată de ciclooxigenază (686, 687, 1451), fie prin intrarea AAS în competiție cu această enzimă pentru substratul lipidic specific (1451), fie prin acetilarea directă a enzimei de către AAS și alterarea consecutivă a afinității acesteia pentru substrat (1460). Durata efectului AAS *in vivo* asupra fazei de peroxidare lipidică din cursul sintezei prostaglandinelor în trombocite a fost evaluată prin determinarea producției de DAM de către trombocite după expunerea lor la acțiunea trombinei și a NEM și s-a stabilit că acest efect este ireversibil (el rămîne nemodificat pe întreaga durată de viață de 10 zile a acestor celule) (1654, 1655) sau aproape ireversibil (el durează 8 zile, cu o redresare a sintezei de prostaglandine din seria E de peste 90% între cea de-a doua și cea de-a opta zi de la administrarea AAS) (835). Efectul AAS asupra megakariocitelor pare a depinde de stadiul lor evolutiv, el manifestîndu-se numai asupra acelora care se află la cel mult două zile înainte de eliberarea lor în circulație (835).

O substanță antipiretică, anume 4-acetamidofenolul (paracetamol) are, de asemenea, acțiune inhibitorie asupra sintetazei prostaglandinice (542, 1735). Inițial, pe baza experiențelor efectuate pe sintetaza prostaglandinică din țesut pulmonar de cobai, s-a considerat că activitatea ei este mai slabă decît aceea a AAS și indometacinului (1735), deși ea are efecte analgezice și antipiretice identice. Paracetamolul nu are însă efecte antiinflamatorii (1735). Ulterior, rezultatele experiențelor cu sintetază prostaglandinică din creier de iepure au demonstrat că aceste trei substanțe au acțiune inhibitorie aproape egală asupra acestei enzime (542). Cum acțiunea antipiretică și, probabil în parte, acțiunea analgezică sînt efecte centrale, în timp ce acțiunea antiinflamatorie este un efect periferic, s-a tras concluzia că substanțele antipiretice lipsite de efect inflamator inhibă sintetaza prostaglandinică numai în sistemul nervos central, nu și în țesuturile periferice (511).

Inhibiția sintetazei prostaglandinice este produsă, de asemenea de unii AG polinesaturați, ca acidul linoleic (18 : 2, ω6) și acidul linolenic (18 : 3, ω3). Acest efect a fost demon-

strat pe enzima extrasă din veziculele seminale de berbec și din peretele gastric de șobolan (1310). [AG mononesaturați, ca acidul oleic (18 : 1, ω9), nu au acest efect (1726) sau au un efect inhibitor mult mai redus (793, 795).] Anumiți izomeri conținînd legături *trans* ai acestor acizi pot fi obținuți prin reacții chimice simple pornind de la 8*c*, 11*c*, 14*c*-AG (20 : 3). Această posibilitate este ilustrată de fig. 30, în care sînt redate structurile chimice a doi asemenea compuși, și anume a acidului 8-*cis*-12-*trans*-14-*cis*-eicosatrienoic și a acidului 5-*cis*-8-*cis*-12-*trans*-14-*cis*-eicosatetraenoic (1264, 1727). S-a stabilit că inhibiția sintetazei prostaglandinice produsă de acești inhibitori este de tip competitiv, inhibitorii fiind în stare să ocupe în mod tranzitoriu centrii activi ai unora din enzimele complexului enzimatic, fapt demonstrat de posibilitatea de a-i recupera chiar după perioade foarte lungi de incubație în prezența unor cantități mari de enzimă (1727). Este foarte interesant de semnalat că acești compuși nu au capacitatea de a inhiba și reacția de peroxidare a acidului (di)homo-γ-linolenic de către lipoxidaza din soia, chiar atunci cînd se folosesc cantități foarte mari de inhibitor (1727). Efectul acestor compuși este mult mai important *in vitro* decît *in vivo*, probabil ca urmare a metabolizării lui parțiale în ficat, înainte de a-și exercita acțiunea (s-a constatat că după administrarea acidului 8-*cis*-12-*trans*-14-*cis*-eicosatrienoic la șobolan, o anumită parte este încorporată în ficat) (1727). Din această clasă de inhibitori ai sintetazei prostaglandinice face parte, de asemenea, acidul eicosa-5, 8, 11, 14-tetra-

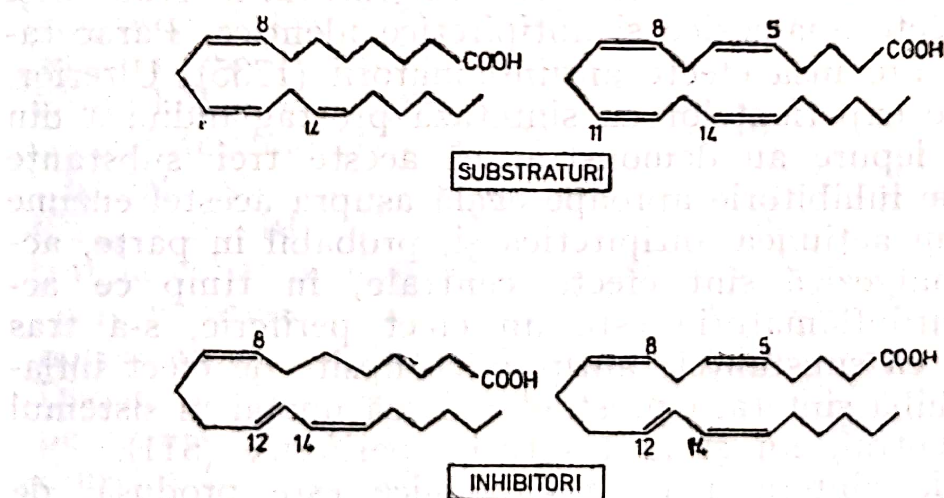


Fig. 30. Acizi grași polinesaturați inhibitori competitivi ai sintetazei prostaglandinice și substraturile corespunzătoare [după van Dorp (1727)].

inoic (AET), care este un analog acetilenic al AA (12, 13). Un derivat metilat al acidului propionic, acidul *D*-2(6--metoxi-2-metil)-propionic (naproxen), s-a dovedit a avea efect inhibitor asupra sintetazei prostaglandinice atît *in vitro* (698), cît și *in vivo* (391)

Printre inhibitorii mai puțin cunoscuți ai sintetazei prostaglandinice se află și acidul flufenamic, care s-a dovedit a inhiba *in vitro* formarea de PGE_1 din acid $(1-{}^{14}C)$-8, 11, 14-eicosatrienoic în fracțiunea microzomală din veziculele seminale bovine (1208) și fracțiunea microzomală renală de șobolan (697) și a deprima excreția de $PGF_{2\alpha}$ endogenă la această specie (697). În experiențele *in vitro* s-a constatat că acidul flufenamic are o CI_{50} mai apropiată de aceea a AAS decît de aceea a indometacinului ($1 \cdot 10^{-5}$ M) (697, 1208). De asemenea, un preparat antiserotoninic, izopropilnoradrenocromsemicarbazona (divascan), s-a dovedit a inhiba *in vitro*, în lipsa unor cofactori (glutation redus și hidrochinonă), biosinteza prostaglandinelor din seria E în medulara renală de iepure, CI_{50} fiind în acest caz $2 \cdot 10^{-5}$ M (1760) sau $3{,}2 \cdot 10^{-5}$ M (177), dar el nu influențează în nici un fel contracția ileumului de cobai indusă *in vitro* de PGE_1, PGE_2, ACh sau AT II (177). Prin acțiunea sa inhibitorie asupra sintetazei prostaglandinice este explicată eficacitatea divascanului în migrenă și, în special, în unele diateze hemoragice și în unele procese inflamatorii. Fenelazina și fenilpropilhidrazina, cunoscute ca inhibitori ai MAO, prezintă, de asemenea, efecte inhibitorii asupra sintetazei prostaglandinice ($CI_{50} = 6{,}25 \cdot 10^{-6}$M și, respectiv, $CI_{50} = 7{,}5 \cdot 10^{-5}$ M) (1043, 1760). Ca și izopropilnoradrenocromsemicarbazona, indometacinul și AAS, nici fenelazina și nici fenilpropilhidrazina nu influențează efectele *in vitro* ale PGE_1 asupra ileumului de cobai (1760). Datele privind inhibiția sintetazei prostaglandinice de către izopropilnoradrenocromsemicarbazonă, fenelazină și fenilpropilhidrazină nu sînt însă unanim admise (140). Alți inhibitori ai sintetazei prostaglandinice, recent introduși în studiu, sînt pirprofenul (977), meclofenamatul (667) și voltarenul (GP 45840, diclofenat de sodiu) (978). Toți inhibitorii sintetazei prostaglandinice, mai sus enumerați, produc o inhibiție aproape ireversibilă a enzimei (478, 1583). Lucrări recente (977, 978) prezintă date care sugerează că sinteza prostaglandinică poate fi foarte rezistentă la acțiunea inhibitorilor ei și că chiar și o mică fracțiune de

enzimă neblocată este în stare să sintetizeze prostaglandine încantități suficiente pentru ca să poată avea loc, în timp, o restaurare a funcțiilor afectate. Mai mult, se consideră că în țesuturi poate exista un adevărat spectru de sintetaze prostaglandinice cu afinități foarte diferite pentru un anume inhibitor (977, 978).

În sfîrșit, unii cationi bivalenți, ca Zn^{2+}, Cu^{2+}, Cd^{2+}, sînt în stare să producă inhibiția, de grade variabile, a sintetazei prostaglandinice (1008, 1267, 1727).

Recent au fost descriși și cîțiva inhibitori ai liniilor de sinteză a TXA_2 și PGX din endoperoxizii prostaglandinici. Astfel, benzidamina s-a dovedit a inhiba formarea TXA_2 (1213), iar acidul 15-hidroperoxiarahidonic formarea PGX (1212). Ciclooxigenaza prostaglandinică din numeroase țesuturi de mamifere și de altă proveniență este inhibată de dietiltiocarbamat, un chelator cu mare specificitate pentru Cu^{2+} (1055, 1220).

Una dintre problemele puse în discuție foarte recent este aceea a existenței în plasma și serul sanguin ale mamiferelor a unui inhibitor endogen al sintetazei prostaglandinice (IESP) în stare să scadă substanțial producția de prostaglandine în homogenatul de vezicule seminale bovine (1474). Este posibil ca IESP să facă parte dintr-un mecanism humoral de control al nivelului sanguin al prostaglandinelor, presupunere logică, dat fiind că deși prostaglandinele îndeplinesc o funcție defensivă, producția lor în exces are ample consecințe alterative (353, 355). Cum sinteza prostaglandinelor este inhibată de antioxidanții fenolici (779, 1012, 1164, 1674), dintre care unii, ca propilgalatul, au acțiunea antiinflamatorie *in vivo* (1164) și cum macromoleculele și complexele macromoleculare au o neîndoielnică (deși, în prezent, încă neelucidată) capacitate de a acționa ca stabilizator de radicali liberi (443, 1155), s-a considerat că efectul inhibitor al plasmei și serului sanguin asupra sintetazei prostaglandinice ar putea reprezenta o acțiune nespecifică a proteinelor sanguine, dar s-a constatat ulterior că acest efect se restrînge la fracțiunea α-globulinică, care reprezintă numai aproximativ 5% din totalul acestora. Este cert că IESP este o proteină plasmatică, pentru că, pe de o parte, plasma și serul sanguin își pierd capacitatea de a inhiba sintetaza prostaglandinică după deproteinizare și, pe de altă parte, IESP este inactivat de pronază. IESP nu poate fi dializat prin membrane de celofan, ceea ce

înseamnă că el are o moleculă mare. Tentativele de pînă acum de a-l caracteriza chimic au dus la rezultate care sugerează că activitatea lui este asociată haptoglobinelor. Este interesant că IESP are și acțiune antiinflamatoare *in vivo*, dar el nu trebuie confundat, din acest motiv, cu fracțiunea antiinflamatoare a proteinelor sanguine descrisă de Smith și colab. (1581), pentru că această fracțiune s-a dovedit a nu avea efect inhibitor asupra sintetazei prostaglandinice și are o greutate moleculară relativ mică (aproximativ 1000) (1474).

Prin analogie cu morfina, care poate fi considerată ca un agent avînd capacitatea de a mima un ligand endogen al receptorului pentru opiacee (354, 815), s-ar putea afirma că medicamentele antiinflamatoare nesteroidice, care au acțiune inhibitorie asupra sintetazei prostaglandinice, pot acționa ca niște agenți IESP-mimetici (1474). Totuși, sînt posibile și altfel de relații între aceste substanțe și IESP. Astfel, numeroase studii au arătat că hormonii corticosteroizi sînt implicați în producerea și/sau eliberarea prostaglandinelor și ale unor compuși în corelație în diverse țesuturi, ca pielea umană (577), mușchii scheletici de cîine, plămînul izolat de cobai (1255), țesutul adipos (1062), peretele arterelor mezenterice (639), celulele sinoviale în cultură (538, 888) și celulele fibrosarcomatoase în cultură (1675). Mecanismul de acțiune al acestor hormoni în această circumstanță nu este clarificat, dar se știe că ei influențează eliberarea AA indusă de factorul de eliberare al RCS (RCS-RF) și că această acțiune este comparabilă, ca eficiență, cu acțiunea lor antiinflamatoare *in vivo* (1255). De asemenea, se știe că la șobolani normali administrarea unui glucocorticoid natural sau sintetic (hidrocortizon, dexamethasone), dar nu și administrarea unui mineralocorticoid (aldosteron), mărește capacitatea plasmei sau serului sanguin de a inhiba sintetaza prostaglandinică din homogenatul de vezicule seminale bovine (1474), ceea ce sugerează că acești hormoni acționează asupra acestei enzime prin intermediul IESP.

Conversiuni chimice în procesul de biosinteză

Așa cum s-a arătat mai înainte, AGE precursori sînt încorporați în fosfolipidele membranelor celulare și devin disponibili pentru sinteză de prostaglandine după ce aceste

fosfolipide au suferit acţiunea hidrolitică a fosfolipazei A. În fracţiunea fosfolipidică a membranelor celulare nu au fost detectate niciodată prostaglandine şi, de asemenea, nu a fost posibil să se demonstreze încorporarea prostaglandinelor exogene în această fracţiune (793, 795, 1009, 1778).

Un proces mult controversat este, în prezent, interconversiunea dintre diversele tipuri de prostaglandine. De exemplu, după ce a fost cîtva timp negată (1490), conversiunea PGE_2 în $PGF_{2\alpha}$ a putut fi demonstrată (674). De asemenea, a fost demonstrată chimic şi posibilitatea inversă, adică aceea a conversiunii $PGF_{2\alpha}$ în PGE_2 (1849, 1850). O PGE_2-9-cetoreductază este implicată în această interconversiune (1054). În ceea ce priveşte PGA_1 şi PGA_2, este evident că ele se pot forma din PGE_1 şi, respectiv, PGE_2 prin simpla pierdere a unei molecule de apă, probabil un proces de dehidratare enzimatică, după cum PGB_1 şi PGB_2 se pot forma din PGA_1 şi, respectiv, PGA_2 printr-o simplă izomerizare (fig. 31), un proces controlat de o izomerază (793, 861). Bergström (151) a arătat că dehidrarea şi izomerizarea PGE_1 care conduc la formarea PGA_1 şi, respectiv, PGB_1 se pot produce în această secvenţă numai în condiţii de alcalinitate, în timp ce la *p*H acid procesul se opreşte după prima treaptă, ceea ce sugerează că izomeraza prostaglandinică prezintă *p*H-ul optim în zona de alcalinitate. În condiţii bazale, izomerizarea ($PGA_1 \rightarrow PGB_1$) este un proces limitativ în producerea de PGB_1, din moment ce constanta ratei de izomerizare este de aproximativ zece ori mai mică decît constanta procesului frecvent, adică acela de dehidrare ($PGE_1 \rightarrow PGA_1$) (1279). În numeroase sisteme de testare *in vitro*, s-a constatat că PGA_1 este mai puţin activă decît PGE_1, iar PGB_1 este mai puţin activă decît PGA_1 (1370).

Ca şi sintetaza prostaglandinică, izomeraza prostaglandinică pare a fi un complex enzimatic. Ea a fost pusă în evidenţă în plasma sanguină a unor specii de mamifere (pisică, iepure, cîine, porc), dar pare a lipsi din plasma sanguină a altor specii (om, cobai). Caracteristicile sale fizice sînt: *p*H optim de aproximativ 8,5, temperatură de inactivare de 70°C, absorbţie maximă, în domeniul ultraviolet, la 280 nm (793, 861). Unul sau mai mulţi cofactori, prezenţi în plasmă, dar neidentificaţi încă, par a fi implicaţi în activitatea acestei enzime (793, 795). Potrivit opiniei lui Horton şi Jones (797), izomeraza prostaglandinică

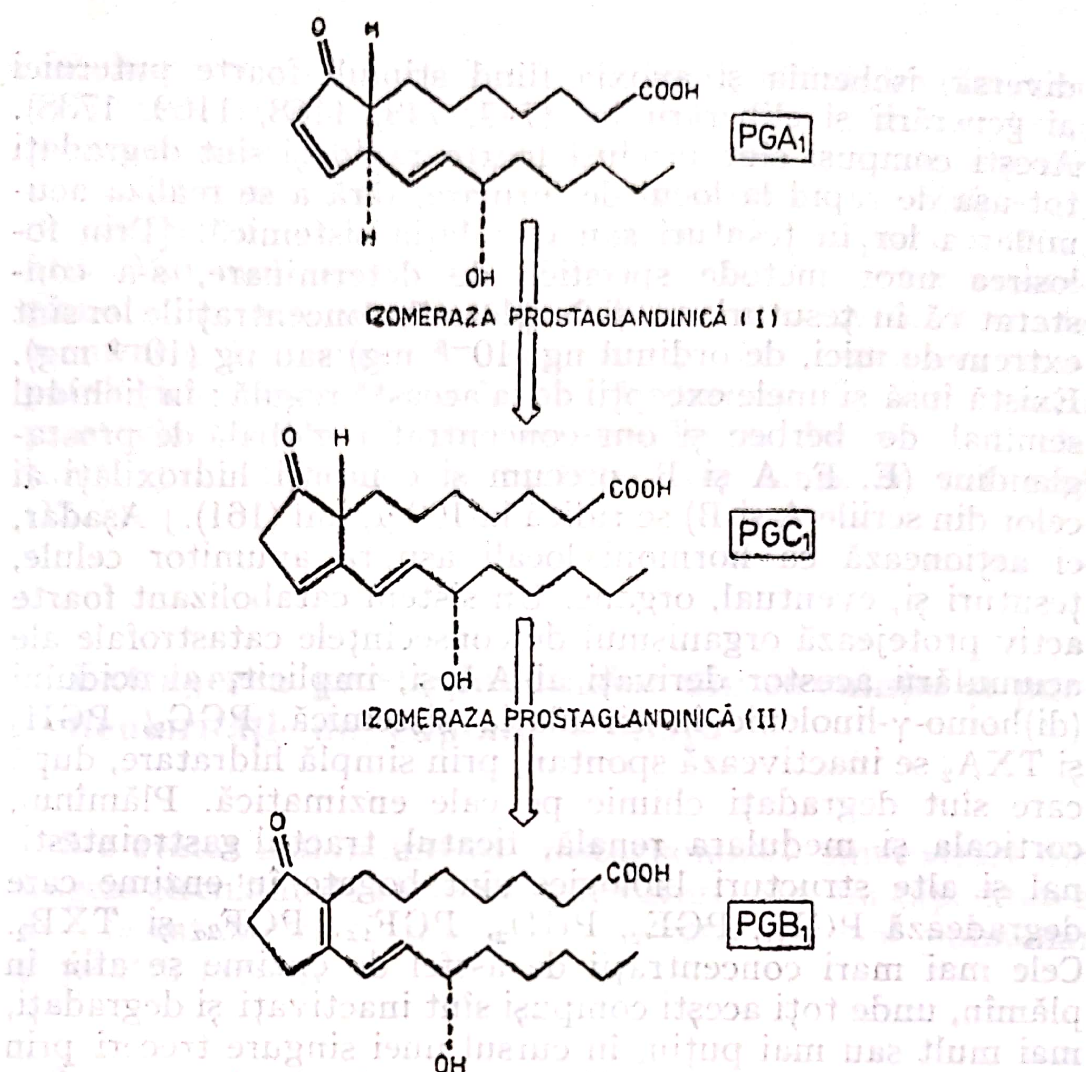


Fig. 31. Conversiunea PGA_1 în PGB_1 de către izomeraza prostaglandinică [după Horton (795)].

face parte mai curînd din sistemele enzimatice de inactivare a prostaglandinelor decît din sistemele enzimatice ale biosintezei lor, rolul său fiziologic constînd din inactivarea în sînge a prostaglandinelor din seria A, care, spre deosebire de cele din seriile E şi F, nefiind captate de ţesutul pulmonar la numeroase specii de mamifere (797, 1174), ajung mai uşor la structurile sensibile, efectoare.

Eliberarea, degradarea şi eliminarea prostaglandinelor

Prostaglandinele şi intermediarii lor endoperoxidici, inclusiv tromboxanii şi prostaciclina, constituie una din modalităţile majore de răspuns al celulei la excitaţii de natură

diversă, ischemia şi anoxia fiind stimuli foarte puternici ai generării şi eliberării lor (747, 748, 1168, 1169, 1738). Aceşti compuşi sînt produşi foarte rapid şi sînt degradaţi tot aşa de rapid la locul de formare, fără a se realiza acumularea lor în ţesuturi sau circulaţia sistemică. [Prin folosirea unor metode specifice de determinare, s-a constatat că în ţesuturi, ca şi în plasmă, concentraţiile lor sînt extrem de mici, de ordinul ng (10^{-6} mg) sau pg (10^{-9} mg). Există însă şi unele excepţii de la această regulă : în lichidul seminal de berbec şi om concentraţia globală de prostaglandine (E, F, A şi B, precum şi compuşi hidroxilaţi ai celor din seriile A şi B) se ridică la 100 μg/ml (161).] Aşadar, ei acţionează ca hormoni locali asupra anumitor celule, ţesuturi şi, eventual, organe. Un sistem catabolizant foarte activ protejează organismul de consecinţele catastrofale ale acumulării acestor derivaţi ai AA şi, implicit, ai acidului (di)homo-γ-linolenic în circulaţia sistemică. PGG_2, PGH_2 şi TXA_2 se inactivează spontan, prin simplă hidratare, după care sînt degradaţi chimic pe cale enzimatică. Plămînul, corticala şi medulara renală, ficatul, tractul gastrointestinal şi alte structuri biologice sînt bogate în enzime care degradează PGE_1, PGE_2, PGD_2, $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ şi TXB_2. Cele mai mari concentraţii de astfel de enzime se află în plămîn, unde toţi aceşti compuşi sînt inactivaţi şi degradaţi, mai mult sau mai puţin, în cursul unei singure treceri prin acest organ. Intermediarii endoperoxidici ai prostaglandinelor şi prostaglandinele (cel puţin acelea din seriile E şi F) nu sînt hormoni circulanţi : cei dintîi nu sînt detectabili în sîngele periferic nici chiar prin aplicarea unor metode specifice, foarte sensibile, cum sînt cromatografia gazoasă combinată cu spectroscopia de masă, la probe de sînge special prelucrate, iar cele din urmă se află în sîngele periferic în concentraţii infime. Concentraţiile teoretice (calculate, nu măsurate) ale PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ în plasma sanguină (nu în serul sanguin !) au fost stabilite la 2 pg/ml pentru fiecare dintre ele (1494), dar concentraţiile lor reale s-au dovedit a fi ceva mai mari (1719).

Din acest punct de vedere, prostaglandinele seriei A sînt în prezent mult controversate. Aceste prostaglandine, care au o remarcabilă acţiune hipotensoare şi o la fel de remarcabilă acţiune natriuretică şi care nu sînt aproape deloc inactivate în plămîn (pentru amănunte a se vedea secţiunile următoare), sînt socotite de mult timp ca prostaglandine

circulante și sînt considerate ca hormoni antihipertensivi de origine renală. Există însă unele date, obținute prin folosirea unor metode specifice de determinare a acestor prostaglandine, care arată că ele se formează în rinichi și, de asemenea, că ele nu sînt detectabile în plasmă (557, 619). Mai mult, există opinii care contestă acestor prostaglandine caracterul de produși biosintetici naturali și, de asemenea, le neagă orice semnificație fiziologică sau fiziopatologică, considerîndu-le simpli produși de hidratare a prostaglandinelor, chimic corespondente, din seria E, obținuți prin prelucrarea probelor de sînge la *p*H acid (1277).

Extragerea prostaglandinelor din circulație și particularități de captare tisulară

S-a arătat mai înainte că prostaglandinele sînt extrase din sîngele circulant de către unele țesuturi, care au capacitatea de a le cataboliza și, în special, de către țesutul pulmonar și țesutul hepatic.

Plămînul

Din acest punct de vedere, plămînul pare a juca un rol foarte important în reglarea presiunii sanguine sistemice, pentru că are capacitatea de a capta și neutraliza nu numai prostaglandinele, ci și alte substanțe implicate în acest proces, ca peptidele vasoactive, aminele biogene (107, 527, 575, 866, 1543, 1734) și hormonii steroizi (1253, 1601). Bineînțeles, acest mecanism de reglare include deopotrivă și acele substanțe care ajung în plămîn pe calea arterei pulmonare (prostaglandinele din seriile E și F, 5-HT, bradikinina), cît și pe acelea sintetizate *de novo* în acest țesut (AT II, prostaglandinele). În ambele situații se înregistrează diferențe considerabile în conținuturile acestor substanțe între sîngele arterial pulmonar (aferent) și sîngele venos pulmonar (eferent).

Faptul de a considera rolul plămînului în acest mecanism de reglare ca fiind foarte important poate fi argumentat,

în primul rînd, prin aceea că el, interpunîndu-se între inima dreaptă și inima stîngă, recepționează întregul debit cardiac și, ca atare, volumul total de sînge circulant îl traversează de cîteva ori într-un minut, iar în al doilea rînd prin aceea că în patul vascular pulmonar sîngele vine în contact cu o imensă suprafață endotelială [la om, 70 cm^2 (527, 575)] la nivelul căreia pot avea loc transferuri ale hormonilor vasoactivi și ale metaboliților lor. Astfel, circulația pulmonară poate funcționa ca un „sistem de filtrare biochimică'', cu o înaltă eficiență (577). Din acest punct de vedere, el poate fi mai eficient decît ficatul. De exemplu, dacă se presupune că un anumit compus este degradat în circulația pulmonară în proporție de 30%, pentru un debit cardiac de repaus de 5 l/min, ritmul de depurație a sîngelui de acest compus în plămîn este de 1,5 l/min. În cazul ficatului, pentru un debit sanguin de repaus de 1,6 l/min, este necesar ca proporția degradării acestui compus să fie de 100% pentru a se realiza un *clearance* aproximativ egal (1,6 l/min) (577).

În ceea ce privește prostaglandinele, numeroase investigații efectuate in ultimul deceniu au arătat că ele suferă o remarcabilă inactivare biologică în cursul trecerii sîngelui prin plămînul normal. De exemplu, așa cum s-a mai menționat, PGE_1 are un efect hipotensiv mai important la șobolan (158), cîine (297) și oaie (807) atunci cînd este administrată intraarterial decît atunci cînd este administrată intravenos, ceea ce demonstrează că ea este inactivată prin captare și/sau degradare chimică în cursul trecerii sîngelui prin plămîn. Pierderea de activitate biologică în acest caz a fost estimată inițial la 90—95% pentru PGE_1, PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ (518, 1321) și reestimată recent la aproximativ 50% pentru PGE_1, prin măsurători concomitente de PGE_1 endogenă imunoreactivă în sîngele din ventriculul drept și sîngele din aortă (1441). Așadar, plămînul realizează în mod normal un „gradient de PGE_1'' (577) între sîngele aferent și sîngele eferent pulmonar. Semnificația fiziologică a acestui gradient constă în degradarea chimică a prostaglandinelor, de către țesutul pulmonar, mai curînd decît în reținerea lor în stare activă, dat fiind că după administrare de prostaglandine exogene nivelul prostaglandinelor în plămîn s-a dovedit a crește foarte puțin sau deloc (636, 1375). [Potrivit unor date recente (1319), la șobolan capacitatea plămînului de a inactiva

PGE_2 este mai mică şi, pentru doze sub 1,66 μg/kg, ea este egală cu capacitatea lui de a degrada PGA_2 (30—35%); mai mult, în cazul unor doze mai mari inactivarea pulmonară a PGE_2 (15%) este inferioară aceleia a PGA_2 (44%).]

Capacitatea ţesutului pulmonar de a metaboliza prostaglandinele din seriile E, F şi A a fost demonstrată şi *in vitro*, atît în homogenate, cît şi în preparate acelulare de ţesut pulmonar, etapa iniţială a acestui proces de degradare constînd în acest caz în oxidarea grupării alcoolice secundare de la C_{15} şi formarea 15-oxo-derivaţilor prostaglandinici corespunzători (539, 1238, 1622). Această etapă este controlată de dehidrogenaza 15-hidroxiprostaglandinică NAD-dependentă (PGDH), o enzimă care se găseşte în cantităţi mari în ţesutul pulmonar la numeroase specii de animale de laborator şi la om (70, 795, 1622). În etapa următoare, 15-oxoprostaglandinele sînt convertite în 13,14-dihidroxi--15-oxoprostaglandine sub acţiunea reductazei Δ^{13}-prostaglandinice NADPH-dependentă, o enzimă solubilă, prezentă, de asemenea, în concentraţii mari în plămîn (70, 1044). În sfîrşit, o β-oxidază pulmonară împinge degradarea prostaglandinelor pînă la homologi cu 18 şi chiar 16 atomi de carbon (1241). Experienţe efectuate cu cîţiva ani în urmă de Dawson şi colab. (422) au arătat că (^{14}C)-PGE_1 este supusă unei transformări rapide şi aproape totale în 15-oxo-13, 14-dihidroxi-PGE_1 în plămînul de pisică perfuzat cu sînge. Ţesutul pulmonar este în mod cert responsabil major al degradării prostaglandinelor, pentru că alte experienţe au demonstrat că plămînul de cobai (1292) şi plămînul de iepure (778), perfuzaţi *in vitro* cu soluţie Krebs, transformă PGE_2 şi, respectiv, PGE_1 în 15-oxo-13, 14-dihidroxi-derivaţii corespunzători. Pentru PGE_1, K_m şi V_{max} (adică rata de degradare chimică şi, respectiv, rata de captare) au fost găsite a fi în cazul plămînului de iepure perfuzat *in vitro* de 9 μmol şi, respectiv, 88 μmol/plămîn x min^{-1} (636). (Aceasta înseamnă că rata de degradare chimică reprezintă aproape 99% din rata de captare.) Este interesant de menţionat că această valoare a lui K_m este foarte apropiată de aceea raportată pentru metabolizarea PGE_1 (7,7 μmol) în homogenate de ţesut pulmonar (1238). La cobai, enzimele din fracţiunea supernatantă a homogenatului de ţesut pulmonar pot converti, de asemenea, PGE_1 în acid 11α, 15α-dihidroxi-9-oxoprostanoic şi acid 11α-hidroxi-9,15-dioxoprostanoic (75), iar PGE_2 şi PGE_3 sînt

convertite în metaboliţi analogi sub acţiunea acestor enzime (67, 77).

Cateterismul cardiac şi intervenţiile pe cord deschis sub circulaţie extracorporală, efectuate la om, au permis să se stabilească şi rolul ţesutului pulmonar uman în captarea şi metabolizarea prostaglandinelor. Astfel, s-a constatat că acest ţesut extrage în cursul perfuziei pulmonare PGE_1 în proporţie de 68% (591) şi $PGF_{2\alpha}$ în proporţie de 77% (577, 863). (Aceste prostaglandine au fost administrate intravenos la pacienţi în stare de veghe supuşi cateterismului cardiac.) Este greu de spus în ce măsură aceste cifre au semnificaţia captării sau a metabolizării lor în plămîn la aceşti bolnavi. În alte studii însă s-a arătat că, la bolnavii anesteziaţi, (^3H)-PGE_1, administrată intravenos, este captată în proporţie de peste 90% şi metabolizată în proporţie de 80% în cursul unei singure treceri prin patul vascular pulmonar (mai puţin de 15% din reactivitatea măsurată în sîngele din atriul stîng a fost asociată cu PGE_1 nemodificată). Rezultatul a fost în acest caz apariţia în sîngele atrial stîng a unui compus cu o polaritate mai mică decît aceea a PGE_1, compus a cărei mobilitate cromatografică este similară aceleia a 15-oxo-PGE_1 (341, 577).

În contrast cu prostaglandinele din seriile E şi F, PGA_1 şi PGA_2 nu sînt reţinute în cursul trecerii prin patul vascular pulmonar la cîine (1174), pisică (797) şi om (591). Şobolanul pare a face excepţie, cel puţin în ceea ce priveşte PGA_2 (1319). Acest fapt a fost explicat prin legarea preferenţială a acestor prostaglandine de către proteinele plasmatice (91, 1423), dar explicaţia este în contradicţie cu reţinerea acestor prostaglandine în ţesutul pulmonar de cobai (1238) şi iepure (634) şi în alte ţesuturi. De exemplu, s-a constatat că, *in situ*, aceste prostaglandine sînt reţinute de rinichi într-o proporţie mai mare de 50% (591) şi de ficat într-o proporţie şi mai mare (797). Relativa neconcordanţă dintre cifrele menţionate mai sus privitoare la cuantumul captării prostaglandinelor de către ţesutul pulmonar derivă din faptul că primele observaţii (797, 1174) s-au bazat exclusiv pe metode biologice de investigaţie care nu pot evidenţia decît proporţia păstrării sau pierderii activităţii biologice a unei anumite prostaglandine după administrarea ei şi nu şi forma chimică sub care ea este captată. Este posibil ca, în plămînul perfuzat cu sînge, unele prostaglandine (de exemplu, cele din seria A) să fie convertite

în metaboliţi care au activitate biologică similară prostaglandinelor din care au derivat şi pot influenţa, ca şi ele, organul pe care se face determinarea. În sprijinul acestei afirmaţii pot fi aduse, de pildă, constatările că, pe de o parte, în timp ce 15-oxo-PGA_1 are o activitate vasodepresoare mult mai redusă decît PGA_1, 13, 14-dehidroxi-PGA_1, are activitate vasodepresoare identică aceleia a PGA_1 (89) şi, pe de altă parte, că (^3H)-PGA_1 este convertită în proporţie de 35—40%, în cursul unei perfuzii cu sînge a plămînului de iepure pe o durată de 10 minute, într-un compus care, cromatografic, s-a dovedit a fi mult mai puţin polar (634, 636). În consecinţă, este verosimil ca să aibă loc o anumită degradare metabolică a prostaglandinelor în timpul traversării plămînului, cu toate că activitatea lor „de tip prostaglandinic" nu este totdeauna afectată în această circumstanţă. Acest fapt este mai uşor de evidenţiat atunci cînd plămînul este perfuzat cu soluţii artificiale decît atunci cînd el este perfuzat cu sînge (318). Una din transformările primare ale PGA_1, după captarea ei de către ţesutul pulmonar, ar putea fi formarea de conjugaţi polari ai jumătăţii ei ciclopentenonice cu GSH sau alţi compuşi conţinători de grupări sulfhidrilice (278, 279, 666). Deşi discutabilă pentru unele ţesuturi, formarea unui *prostaglandin-glutathione adduct* pe cale enzimatică este plauzibilă nu numai pentru hematii şi ficat (278, 279), ci şi pentru plămîn (634, 636), cu atît mai mult cu cît în ţesutul pulmonar se află o glutation-S-transferază în concentraţii însemnate (233). Acest proces ar putea avea loc şi pe cale neenzimatică (577). Glutationul pare a nu reacţiona însă, pe nici o cale, cu alte prostaglandine, cum sînt PGE_1 şi $PGF_{2\alpha}$ (279, 636). Semnificaţia fiziologică posibilă a formării complexului PGA_1-glutation a fost prezentată în altă parte.

Prostaglandinele sînt sintetizate *de novo* în ţesutul pulmonar în numeroase împrejurări patologice. Astfel, s-a demonstrat, folosindu-se metode biologice de determinare a prostaglandinelor, că ele se produc în plămînul de cobai ca răspuns la embolizarea unui teritoriu pulmonar (1077), la perturbaţii ventilatorii (178) şi în cursul reacţiilor anafilactice (1151, 1374). O problemă importantă pe care o ridică aceste observaţii este modul în care prostaglandinele sintetizate *de novo* în plămîn în aceste împrejurări scapă acţiunii degradative a PGDH, cu toate că ele nu sînt sintetizate într-o măsură atît de mare, încît să se producă un



efect de saturaţie a acestei enzime (1375). O explicaţie plauzibilă este aceea a unei disociaţii de acţiune asupra sintetazei prostaglandinice şi PGDH a agenţilor implicaţi în procesele patologice mai sus amintite, disociaţia constînd în activarea sintetazei prostaglandinice (1238, 1374) şi în inhibiţia concomitentă a PGDH (318). Această explicaţie este sugerată şi de faptul că leziunile produse în plămînul de iepure prin endotoxine diverse s-au dovedit a stimula producţia de prostaglandine în acest organ (544, 930) şi a inhiba activitatea PGDH (1242). Ceea ce subminează într-o oarecare măsură această explicaţie este rolul posibil al TXA_2 (1500) în circumstanţele patologice menţionate mai sus. Însă, spre deosebire de experienţele lui Samuelsson şi colab. (1500), care au demonstrat că activitatea biologică de „tip prostaglandinic" desfăşurată de sîngele efluent după perfuzia plămînului de cobai cu sînge conţinînd acid (^{14}C)-arahidonic se datoreşte, în cea mai mare măsură, TXA_2 şi nu prostaglandinelor formate sau endoperoxidului prostaglandinic, experienţele lui Anderson şi colab. (61), efectuate pe şobolani, au arătat că acest acid este convertit în cursul trecerii sale prin plămîn într-un compus cu o mobilitate cromatografică identică aceleia a $PGF_{2\alpha}$ şi că în sîngele efluent pulmonar nu se găseşte nici un produs de metabolism al $PGF_{2\alpha}$. Lipsa unor metaboliţi ai $PGF_{2\alpha}$ în plămînul de şobolan în această împrejurare contravine explicaţiei de mai sus.

Locul metabolizării prostaglandinelor în ţesutul pulmonar nu a fost încă stabilit cu precizie. Ceea ce s-a putut stabili pînă acum este faptul că acest proces este un proces intracelular, dat fiind că volumul de distribuţie şi timpul mediu de tranzit al (^{3}H)-$PGF_{1\alpha}$ în plămînul de şobolan (1471) şi al PGA_1 în plămînul de iepure (636) s-au dovedit a fi mai mari decît acelea ale *marker*-ilor intravasculari perfuzaţi simultan. Aceasta nu înseamnă că rolul spaţiului extracelular pulmonar este neglijabil în metabolizarea prostaglandinelor, fiindcă la numeroase specii de mamifere, inclusiv la om, apar foarte rapid în sîngele eferent pulmonar produşi de degradare ai PGE_1 şi $PGF_{2\alpha}$ (422, 577, 634, 778). Este interesant de menţionat, în acest sens, că $PGF_{2\alpha}$ perfuzată retrograd, prin vena pulmonară, în plămînul de pisică produce un efect vasoconstrictor redus la 1/5 din efectul vasoconstrictor pe care ea îl produce cînd este perfuzată, în aceeaşi concentraţie, prin artera

pulmonară, fapt atribuit degradării metabolice în segmentul capilar al patului vascular pulmonar (1088). Aceasta înseamnă că segmentul arteriolar al acestui pat vascular ar putea fi sediul acțiunii fiziologice, vasoconstrictoare, a $PGF_{2\alpha}$, în timp ce segmentul său capilar, care are o foarte mare extindere, ar putea fi locul principal al procesului de degradare metabolică a acesteia. Deși, recent, endoteliul vascular pulmonar a fost propus ca sediu posibil al acestui proces (778), celulele endoteliale arteriale pulmonare nu pot fi incriminate, pentru că s-a constatat că în culturi de astfel de celule nu se produce nici un fel de degradare a prostaglandinelor (577).

Este logic ca interceptarea degradării prostaglandinelor să potențeze efectele lor biologice. Astfel, AAS despre care se știe că, în concentrații mari, deprimă catabolismul PGE_1 prin inhibiția PGDH pulmonare (695), s-a dovedit a amplifica în mod considerabil efectele cardiovasculare ale $PGF_{2\alpha}$ la cîine (831). În această direcție s-au făcut investigații care au cuprins numeroși inhibitori ai PGDH pulmonare, cum sînt prostaglandinele din seria B, difloretinfosfatul, polifloretinfosfatul (539), unii stereoizomeri ai PGE_1, 7-oxo-$PGF_{1\alpha}$ (1127, 1238) și unele substanțe antiinflamatorii (indometacin, fenilbutazonă, meclofenamat) (539). Aceste investigații au dus la constatarea că AAS și fenilbutazona nu influențează degradarea PGE_2 de către PGDH extrasă din plămînul de iepure și purificată (539). În cazul difloretinfosfatului, este posibil ca inhibiția degradării prostaglandinelor să reflecte limitarea transportului acestora la PGDH intracelulară, așa cum sugerează unele rezultate obținute cu $PGF_{2\alpha}$ (198). Despre PGDH renală se știe că are o perioadă scurtă de înjumătățire a acțiunii (211) și, dacă se admite că acest fapt este real și pentru PGDH pulmonară, atunci se poate spune că această enzimă reprezintă unul din elementele de control al *turnover*-ului prostaglandinic (514). Oricum, există o evidență experimentală certă în privința variațiilor capacității țesutului pulmonar de a metaboliza prostaglandinele în funcție de condiții diverse. De exemplu, s-a observat că activitatea PGDH în plămîn crește în cursul gestației la iepuroaice, ceea ce nu se întîmplă cu PGDH din rinichi și splină (473). De asemenea, s-a constatat că șocul endotoxinic (1242), ca și inhalarea de oxigen pur (481), reduce în mod semnificativ metabolismul prostaglandinelor în plămîn. Este interesant

de semnalat că în ultimele două circumstanţe se produc leziuni ale celulelor endoteliale pulmonare.

Aşa cum reiese din datele de mai sus, ţesutul pulmonar este capabil nu numai să sintetizeze *de novo* prostaglandine, ci şi să le extragă din sîngele aferent şi să le degradeze la scară mare. Retenţia prostaglandinelor în stare nemodificată sau a metaboliţilor lor în plămîn este minimă, nesemnificativă. În felul acesta, ţesutul pulmonar pare a fi unul dintre factorii cei mai importanţi în ,,ajustarea'' concentraţiilor prostaglandinelor înainte ca ele să pătrundă în circulaţia sistemică, endoteliul vascular pulmonar fiind locul în care are loc ,,procesul de ajustare''. Pe lîngă acţiunile lor asupra structurilor extrapulmonare, prostaglandinele pot modifica debitul sanguin pulmonar şi debitul ventilator, ca urmare a acţiunii lor asupra muşchilor netezi vasculari şi traheobronşici. În consecinţă, orice modificare produsă în structura şi funcţia celulelor endoteliale vasculare pulmonare, ca şi orice modificare de debit sau ventilaţie pulmonară, produse de substanţe chimice (575, 866) sau stări patologice (526, 527), sînt capabile să altereze acest ,,proces de ajustare'' a prostaglandinelor înainte ca ele să vină în contact cu structurile receptoare din circulaţia sistemică şi să producă astfel efecte perturbatoare în funcţia acestor structuri.

Ficatul

În secţiunea precedentă s-a arătat că, la şobolan, PGE_1 exogenă este transformată rapid de către ţesutul pulmonar în acizii 11α, 15α-dihidroxi-9-oxoprostanoic şi 11α-hidroxi-9,15-dioxoprostanoic, care pot fi izolaţi din plasmă (75). Este interesant de semnalat că nici unul dintre metaboliţii PGE_1 prezenţi în plasmă după administrarea ei la şobolan nu pot fi detectaţi în ficat, unde se află metaboliţi, încă neidentificaţi, cu polarităţi mult mai mari decît acelea ale metaboliţilor din plasmă. Metaboliţii hepatici ai PGE_1 la acest animal se află în bilă şi se elimină prin fecale. Potrivit datelor raportate de Samuelsson (1486), după administrarea intravenoasă de PGE_1 radioactivă la şobolan, din cele 2/3 de radioactivitate recuperabilă, 85% se excretă prin urină în primele 20 ore, iar 15% se elimină prin fecale de-a lungul unei perioade de 42 ore. Provenienţa acesteia în

fecale este exclusiv biliară, pentru că, în cazul canulării canalului coledoc, aproximativ 1/5 din radioactivitatea totală recuperată se află în bilă, radioactivitatea din fecale fiind neglijabilă. De asemenea, trebuie menţionat că o parte din PGE_1 exogenă din bilă este absorbită după trecerea ei în lumenul intestinal şi eliminată prin urină, fapt demonstrat de prezenţa ei în limfa canalului toracic (696, 793, 795, 1486).

La femelele de şoarece s-au obţinut cu PGE_1 rezultate oarecum similare acelora obţinute la şobolance. Astfel, la mai puţin de 2 minute după administrarea intravenoasă de ($^3HC_5 \cdot {}^3HC_6$)-PGE_1, radioactivitatea se distribuie, în ordine descrescîndă a concentraţiei, în ficat, ţesutul conjunctiv subcutanat, rinichi, miometru şi, într-o măsură redusă, în endometru, această ordine rămînînd neschimbată şi la 30 minute după administrarea PGE_1 exogene. În aceeaşi circumstanţă, în intervalul de 2—60 minute, plămînul nu conţine decît cantităţi moderate de radioactivitate şi se poate evidenţia o radioactivitate foarte scăzută sau nu se poate evidenţia nici o radioactivitate în ţesutul nervos, miocard, pereţii vasculari sanguini, ganglionii limfatici, timus, splină, glandele suprarenale, tiroidă, glandele salivare, pancreasul exocrin şi endocrin, ţesutul adipos, testicul, epididim, veziculele seminale, muşchiul neted intestinal (696, 793). De asemenea, s-a constatat că la 15 minute după administrarea intravenoasă a ($^3HC_{17} \cdot {}^3HC_{18}$)-$PGF_{2\alpha}$ la şoarece cea mai importantă radioactivitate se concentrează în ficat, rinichi şi ţesutul conjunctiv subcutanat, concentraţia de radioactivitate din miocard, creier, ţesut adipos şi glande endocrine fiind nesemnificativă (1577). La şoarece, atît PGE_1, cît şi $PGF_{2\alpha}$ exogene se elimină prin fecale (provenienţa fiind biliară) şi urină (793, 795).

Alte ţesuturi

Samuelsson (1486) a arătat că, după administrare subcutanată de PGE_1 tritiată la şobolance, cea mai rapidă şi cea mai mare acumulare de radioactivitate se realizează nu în plămîn şi ficat, ci în rinichi. În acest organ, nivelul de radioactivitate s-a dovedit a fi considerabil mai mare decît în celelalte două organe începînd încă de la primul minut după administrarea PGE_1 marcate şi, de ase-

menea, s-a dovedit a crește într-un ritm mai rapid, nivelul maxim fiind atins în 15 minute (față de 20 minute în care se realizează nivelul maxim de acumulare în ficat). Rinichiul și ficatul de șobolan extrag cea mai mare parte de PGE_1 exogenă din sînge, în timp ce plămînul extrage, în același interval (10—15 minute de la administrare), numai o cantitate moderată. După 60 minute de la administrarea PGE_1 marcate radioactiv, aproape întreaga radioactivitate recuperabilă în acest moment se află în rinichi și ficat.

Așa cum s-a menționat și în subsecțiunile precedente, țesutul conjunctiv subcutanat, miometrul, endometrul, și alte țesuturi ale șobolancelor captează, de asemenea, PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ exogene, însă în cantități inferioare, în general, acelora captate de ficat, plămîn și rinichi. La șobolan, cantități mici de PGE_1 exogenă sînt acumulate rapid în miocard, hipofiză și glande suprarenale și, mai lent, în miometru, în timp ce în mușchiul scheletic, țesutul adipos și creier se distribuie cantități de PGE_1 la limita detectabilității (793, 795, 1486).

Mecanisme biochimice de degradare

Opinia aproape unanimă potrivit căreia prostaglandinele sînt apte pentru aplicabilitate clinică largă se bazează nu numai pe marea lor diversitate de acțiune, ci și pe ritmul rapid în care ele sînt transformate *in vivo* în metaboliți farmacologic inactivi.

Inactivarea chimică a prostaglandinelor este într-adevăr foarte rapidă, așa cum demonstrează timpul lor de înjumătățire *in vivo* foarte scurt. De exemplu, la om, la numai 90 secunde după injectare intravenoasă, PGE_1 mai poate fi detectată în sînge doar în proporție de 10% (1279, 1727). Această inactivare se produce prin mai multe tipuri de procese chimice, și anume izomerizare, oxidare și reducere. De exemplu, PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ sînt degradate metabolic printr-o serie de procese de oxidare și reducere (C_{15}-oxidare, $\Delta^{13,14}$-reducere, ω-oxidare și β-oxidare), care conduc la formarea unor dinormetaboliți (fig. 32). În cazul PGE_1, s-a constatat că oxidarea grupării hidroxil de la C_{15} și $\Delta^{13,14}$-

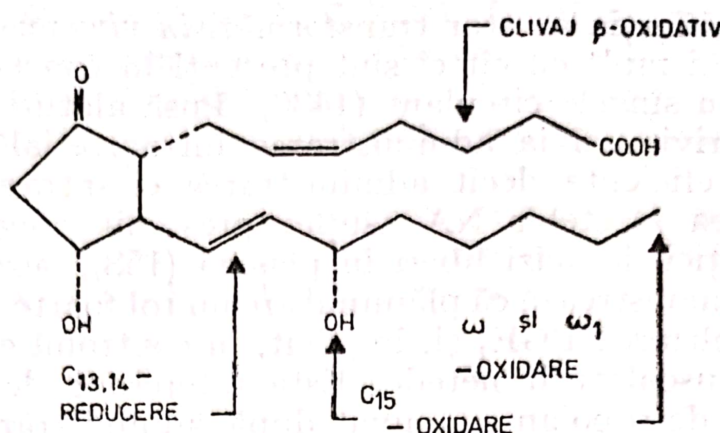


Fig. 32. Procesele comune de degradare a prostaglandinelor [după Oesterling (1279)].

reducerea produc compuşi cu activitate biologică mai mică, cel dintîi dintre aceste procese fiind responsabil de cea mai mare reducere de activitate (1279). PGE_1 este transformată în doi metaboliţi de către un sistem enzimatic prezent în fracţiunea solubilă a homogenatului de plămîn de cobai, şobolan, iepure şi om, care au fost identificaţi ca fiind acidul 11α, 15α-dihidroxi-9-oxoprostanoic şi acidul 11α-hidroxi-9, 15-(di)oxoprostanoic (75, 1486). La şobolan, aceşti compuşi sînt prezenţi în plasmă la numai 15 minute după administrarea PGE_1(75). Figura 33 ilustrează structura chimică a acestor metaboliţi. Aşa cum se poate vedea din această figură, transformarea PGE_1 în aceşti doi metaboliţi implică reducerea dublei legături C_{13}—C_{14}, iar în cazul celui din urmă şi oxidarea alcoolului secundar de la

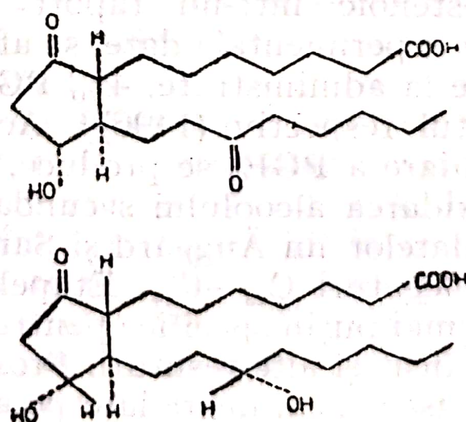


Fig. 33. Cataboliţi ai PGE_1. *Sus*: acidul 11α-hidroxi-9, 15-diceto(oxo)-prostanoic. *Jos*: acidul 11α, 15α-dihidroxi-9-ceto(oxo)prostanoic [după Samuelsson şi Änggård (75, 1486)].

C_{15}. Semnificaţia acestor transformări *in vivo* nu este clară, cu atît mai mult cu cît ei sînt prezenţi în concentraţii însemnate în sîngele circulant (1486). Pusă alături de observaţia potrivit căreia administrarea intraarterială a PGE_1 este mai eficientă decît administrarea ei intravenoasă în combaterea efectelor NA asupra presiunii sanguine şi a concentraţiei de acizi liberi în plasmă (158), această constatare demonstrează că plămînul are un rol foarte important în metabolizarea PGE_1 şi, implicit, în controlul efectelor ei asupra musculaturii netede. Este interesant de semnalat că ficatul de şobolan examinat după administrare de (^3H)-PGE_1 conţine PGE_1 marcată, nemodificată, şi metaboliţi cu o mai puternică polaritate, dar nu conţine (sau conţine în cantităţi încă nedetectabile) acid 11α, 15-dihidroxi-9-oxoprostanoic şi acid 11α-hidroxi-9,15-dioxoprostanoic (1486). De asemenea, în rinichi se pot evidenţia metaboliţi polari ai PGE_1, alţii decît cei menţionaţi mai sus, care sînt asemănători acelora evidenţiabili în urină (1486). Este de presupus că acidul 11α,15α-dihidroxi-9-oxoprostanoic şi acidul 11α-hidroxi-9,15-dioxoprostanoic, produşi în ţesutul pulmonar prin degradarea PGE_1, sînt transformaţi, în continuare, în ficat şi rinichi, înainte de a fi excretaţi prin urină. Aceleaşi procese chimice degradative (reducerea dublei legături C_{13}—C_{14} şi oxidarea alcoolului secundar de la C_{15}) suferă şi molecula de PGE_2, viteza acestor reacţii fiind considerabilă. Astfel, s-a constatat că, la numai un minut de la administrarea intravenoasă a (^3H)-PGE_2, în sîngele venos recoltat de la membrul contralateral se găsesc PGE_2 marcată (nemodificată) şi acid 11α-hidroxi-9, 15-dioxo-5-*cis*-prostenoic într-un raport de aproximativ 1/10 [în condiţiile experimentale date, se aflau în circulaţie, după un minut de la administrare, 4% PGE_2 nemodificată şi 40% metabolitul respectiv (1496)]. Această etapă din procesul de degradare a PGE_2 se produce, de asemenea, în plămîn (1734), oxidarea alcoolului secundar de la C_{15} precedînd, potrivit datelor lui Änggård şi Samuelsson (78,79), reducerea dublei legături C_{13}—C_{14}. Etapele următoare ale degradării PGE_2, mai puţin specifice pentru prostaglandine, par a avea loc în ficat şi alte ţesuturi. Prostaglandinele din alte serii sînt, de asemenea, degradate pe aceste căi (1280). În cazul prostaglandinelor din seria A a fost semnalat şi un metabolit suplimentar, care rezultă din activitatea enzimatică asupra jumătăţii ciclopentanice în cursul formăr

prostaglandinelor din seria C (861). În sfîrşit, mai poate fi menţionată între mecanismele biochimice de degradare a prostaglandinelor şi dehidratarea. De exemplu, la şobolan tetranor-PGE_1 este metabolizată prin dehidratare şi nu prin oxidare (793, 795).

În ceea ce priveşte izomerizarea, s-a arătat mai înainte că o izomerază prostaglandinică este implicată în conversiunea PGA_1 şi PGA_2 în PGB_1 şi, respectiv, PGB_2 (793, 861, 1174) şi se sublinia cu acea ocazie că, potrivit părerii lui Horton şi Jones (797), sub aspect funcţional, această conversiune este mai curînd un proces de inactivare a celor dintîi prostaglandine decît de biosinteză a celor din urmă. Dat fiind că, în prezent, există prea puţine date asupra acţiunilor biologice ale PGB_1 şi PGB_2, este prematur a le atribui un caracter de cataboliţi prostaglandinici inactivi şi, în consecinţă, locul procesului de izomerizare a prostaglandinelor şi al izomerazei respective pare a fi mai potrivit în rîndul mecanismelor de biosinteză a prostaglandinelor decît într-acela al mecanismelor degradative.

Pînă la fundamentarea prin date experimentale a uneia sau alteia dintre aceste opinii, izomerizarea prostaglandinelor ar putea fi inclusă în ambele categorii de mecanisme.

Prostaglandinele din seria E şi, probabil, şi cele din seria F sînt atacate de sistemul enzimatic β-oxidant din mitocondriile hepatice. Lanţul carboxilic este locul de impact între enzimă şi substrat în acest caz. Acest lanţ este scurtat progresiv prin ruperea unor fragmente constituite din 1—2 atomi de carbon. Degradarea lanţului carboxilic al prostaglandinelor sub acţiunea acestui sistem enzimatic se opreşte, în general, atunci cînd molecula prostaglandinică a fost degradată pînă la un derivat cu 16 atomi de carbon, aşa cum sugerează şi constatarea că derivaţii prostaglandinici cu 16 atomi de carbon care au doi atomi de carbon între gruparea carboxilică şi inelul ciclopentenonic nu reacţionează în nici un fel cu el. Cîteva excepţii de la această regulă sînt interesante şi, într-o anumită măsură, relevante pentru relaţia dintre conformaţia moleculară şi susceptibilitatea unui substrat de a suferi o acţiune enzimatică. De exemplu, PGE_1 este oxidată numai pînă la un compus cu 18 atomi de carbon, dar, în schimb, analogul său complet saturat, acidul 11α,15α-dihidroxi-9-oxoprostanoic, este degradat mai departe pînă la un compus cu 16 atomi de carbon. De asemenea, cînd sînt supuşi acţiunii

acestui sistem enzimatic acidul 11α-hidroxi-9,15-dioxo-prostanoic și 13,14-dihidro-PGE_1, se obțin, în proporții variabile, atît compuși cu 16 atomi de carbon, cît și compuși cu 18 atomi de carbon (668, 793, 795).

În fracțiunea microzomală din ficatul de om și de cobai (nu și în aceea de ficat de șobolan) a fost pus în evidență un sistem enzimatic ω-oxidant în stare să transforme PGA_1 în 19-hidroxi-PGA_1 și 20-hidroxi-PGA_1 (793, 827, 1496). Compușii derivați din prostaglandinele din seria A și din cele din seria B hidroxilați la C_{19} sînt constituenți naturali ai lichidului seminal uman (1654). PGE_1 nu este atacată de sistemul enzimatic ω-oxidant microzomal din ficatul de om și cobai, dar se pare că, în alte țesuturi, atît prostaglandinele din seria E, cît și cele din seria F pot fi degradate prin acest mecanism, dat fiind că au fost detectați metaboliți ω-carboxilați ai acestor prostaglandine în urina de șobolan, cobai și om (793, 795).

Sisteme enzimatice

Enzimele implicate în catabolismul prostaglandinelor au o răspîndire largă în țesuturile animale în care se află în cantități suficiente pentru a asigura inactivarea rapidă a prostaglandinelor naturale endogene și exogene.

Dehidrogenaza prostaglandinică (PGDH)

Această enzimă este o dehidrogenază 15-hidroxiprostaglandinică a cărei activitate constă în transformarea prostaglandinelor în 15-oxoderivații corespunzători (78). Ea se găsește în cantități relativ mari în rinichi, splină, plămîn și țesutul adipos (1279) și în cantități mai mici în peretele gastric, testicul, ficat și peretele intestinal (793, 795). Corticala renală conține de aproximativ trei ori mai multă PGDH decît medulara renală (1496). Investigații histochimice în rinichiul de șobolan au arătat că cea mai intensă activitate PGDH se observă în ramura ascendentă a ansei lui Henle și în tubul contort distal (fig. 34). Este interesant că o scurtă perioadă de hidratare a șobolanilor deshidratați produce o scădere a activității PGDH în aceste structuri (1258). Observația este greu de conciliat cu consta-



Fig. 34. Tubi contorţi proximali la linia de demarcaţie între porţiunea rectilinie *(sp)* şi partea distală a porţiunii contorte *(cp)* care demonstrează existenţa activităţii PGDH în cea din urmă porţiune. Rinichi de şobolan [după Nissen şi Andersen (1258)].

tarea că PGDH este inhibată de anumite substanţe diuretice (793, 795), dacă nu se acceptă alt mecanism decît deshidratarea organismului în producerea acestui efect. Este, de asemenea, interesant de semnalat că Nissen şi Andersen (1258) au reuşit nu numai să demonstreze histochimic localizarea renală a PGDH, ci şi că granulele de lipide ale celulelor interstiţiale renale conţin cantităţi mari de AA şi acid (di)homo-γ-linolenic, ceea ce poate însemna că: (1) aceste granule reprezintă o formă de stocare a precursorilor prostaglandinici; (2) sinteza prostaglandinelor are loc în celulele interstiţiale renale şi (3) rinichiul degradează imediat prostaglandinele pe care le sintetizează.

Prin investigații histochimice a fost evidențiată activitatea PGDH și în stratul de celule Purkinje al cortexului cerebelos (1553). Țesuturile provenind de la porc sînt, în general, mai bogate în PGDH decît țesuturile provenind de la alte specii de mamifere (793).

La un înalt grad de purificare (după 11 purificări succesive), se mai poate obține enzima în proporție de 30% din extractul tisular activ inițial (793, 795). Enzima purificată este NAD^+-dependentă și prezintă o specificitate remarcabilă pentru prostaglandinele cu grupare alcoolică secundară la C_{15}. Prostaglandinele din seriile E, F și A, ca și α-nor-PGE și ω-homo-PGE, sînt substraturi preferențiale ale enzimei (63). Prostaglandinele din seria B și 19-hidroxiderivații lor ies din sfera de specificitate a PGDH, la fel ca și compușii neprostaglandinici care conțin grupări hidroxil. Enzima prezintă chiar o stereospecificitate care privește configurația moleculară la nivelul C_{15} (1238, 1550). Este, de asemenea, de menționat că stereospecificitatea ei se referă și la alți atomi de carbon din molecula prostaglandinelor. Astfel, ea cuprinde compușii 2-*trans*-, 3-*trans*-, 4-*cis*- și 5-*trans*-prostaglandinici, pe care îi degradează în ritmuri comparabile cu acela cu care degradează PGE_1 (1238, 1779). Dat fiind că dihidro-PGE_1 s-a dovedit a fi un substrat „dificil" pentru această enzimă, s-a dedus că în catabolizarea prostaglandinelor *in vivo* C_{15}-oxidarea precede $\Delta^{13,14}$-reducerea (1496).

Temperatura optimă a PGDH este de 44°C. La 30°C activitatea ei este minimă, iar la niveluri termice peste 55°C enzima este denaturată. Limitele de *p*H pentru temperatura optimă sînt cuprinse între 6 și 8 (793, 795).

În ceea ce privește rolul său fiziologic, el trebuie considerat, în primul rînd, în relație cu prezența ei în plămîn, în cantități mari, la numeroase specii de animale de laborator și la om (70, 795, 1496). PGDH pulmonară pare a juca rolul major în inactivarea unora dintre cele mai active prostaglandine (cele din seriile E și F), pe care țesutul pulmonar le captează din circulație. (Acest aspect a fost prezentat mai înainte în detaliu.) În al doilea rînd, rolul său fiziologic trebuie considerat în relație, pe de o parte, cu larga distribuție a PGDH în țesuturile de mamifere și, pe de altă parte, cu capacitatea ei superioară, în comparație cu aceea a altor enzime degradative, atît în ceea ce privește specificitatea de acțiune, cît și în ceea ce privește

gradul depresiunii pe care o produce în activitatea biologică a prostaglandinelor asupra cărora acţionează. Se pare că opinia potrivit căreia PGDH este cea mai importantă enzimă care intervine în inactivarea prostaglandinelor endogene şi exogene din seriile E, F şi, probabil, A (79, 793) nu este deloc exagerată.

Reductaza prostaglandinică (PGRED)

Spre deosebire de PGDH, $\Delta^{13,14}$-reductaza prostaglandinică, enzima care reduce dubla legătură dintre C_{13} şi C_{14}, se află în cantităţi mai mari în ţesutul adipos decît în alte ţesuturi. Cea mai bogată sursă de enzimă este ţesutul adipos de porc (795, 1279). PGRED a fost descoperită de Änggård şi Samuelsson (75) în ţesutul pulmonar de cobai şi, ulterior, pusă în evidenţă şi în alte ţesuturi (splină, rinichi, ficat, glandele suprarenale şi peretele intestinului subţire) (793, 795, 1496). La fel ca şi PGDH, PGRED se află, în special, în fracţiunea subcelulară acorpusculară (795).

Specificitatea de substrat a acestei enzime nu a fost încă stabilită pe deplin. În orice caz, compuşii rezultaţi din acţiunea ei asupra prostaglandinelor păstrează o bună parte din acţiunea biologică a acestora. De exemplu, prin transformare în 13, 14-dihidro-PGE_1, PGE_1 pierde numai 65—86% din activitatea ei asupra musculaturii netede. 13, 14-dihidro-PGE_1 are încă o acţiune importantă asupra presiunii sanguine (79, 793).

Cataboliţi urinari

Cataboliţii prostaglandinelor sînt eliminaţi prin urină. Natura şi rata eliminării lor diferă de la o specie la alta. Astfel, Samuelsson şi colab. (1496) au pus în evidenţă în urina de şobolan 9 metaboliţi ai PGE_2 (fig. 35), iar Gréen (613), în urină de aceeaşi provenienţă, 5 metaboliţi ai $PGF_{2\alpha}$ (fig. 36). După administrarea subcutanată a (^3H)-PGE_1 la şobolani, o treime din radioactivitatea acesteia se detectează în urină, metabolitul major fiind α-dinor-PGE_1 (601, 618), în timp ce după administrarea $PGF_{2\alpha}$, pe lîngă α-dinor-$PGF_{2\alpha}$, în urină se găseşte şi α-tetranor-$PGF_{2\alpha}$

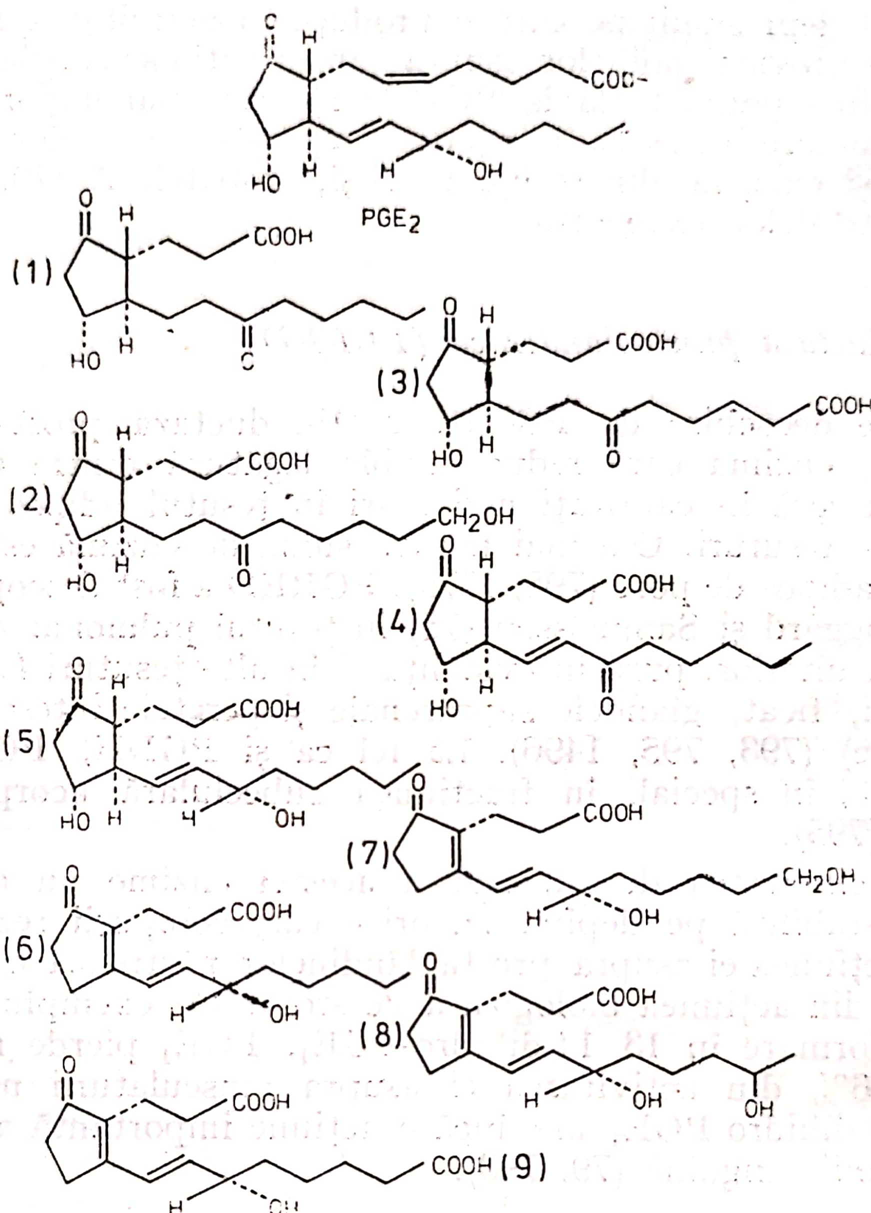


Fig. 35. Cataboliţi urinari ai PGE₂ la şobolan [după Samuelsson şi colab. (1496)].

(613). Originea α-dinor-PGE$_1$ din urina de şobolan pare a fi în ficat, dat fiind că, în cursul perfuziei ficatului izolat de şobolan cu sînge conţinînd (^{14}C)-PGE$_1$, s-a constatat că în ficat se formează metaboliţi care se comportă cromatografic ca α-dinor-PGE$_1$ şi chiar ca α-tetranor-PGE$_1$ (424). La cobai, principalii metaboliţi urinari ai PGE$_2$ şi PGF$_{2\alpha}$ sînt acidul 5β, 7α-dihidroxi-11-tetranorprostanoic şi, respectiv, acidul 5α, 7α-dihidroxi-11-oxotetranorprostanoic (603, 679, 1496). Ei sînt rezultatul oxidării alcoolului se-

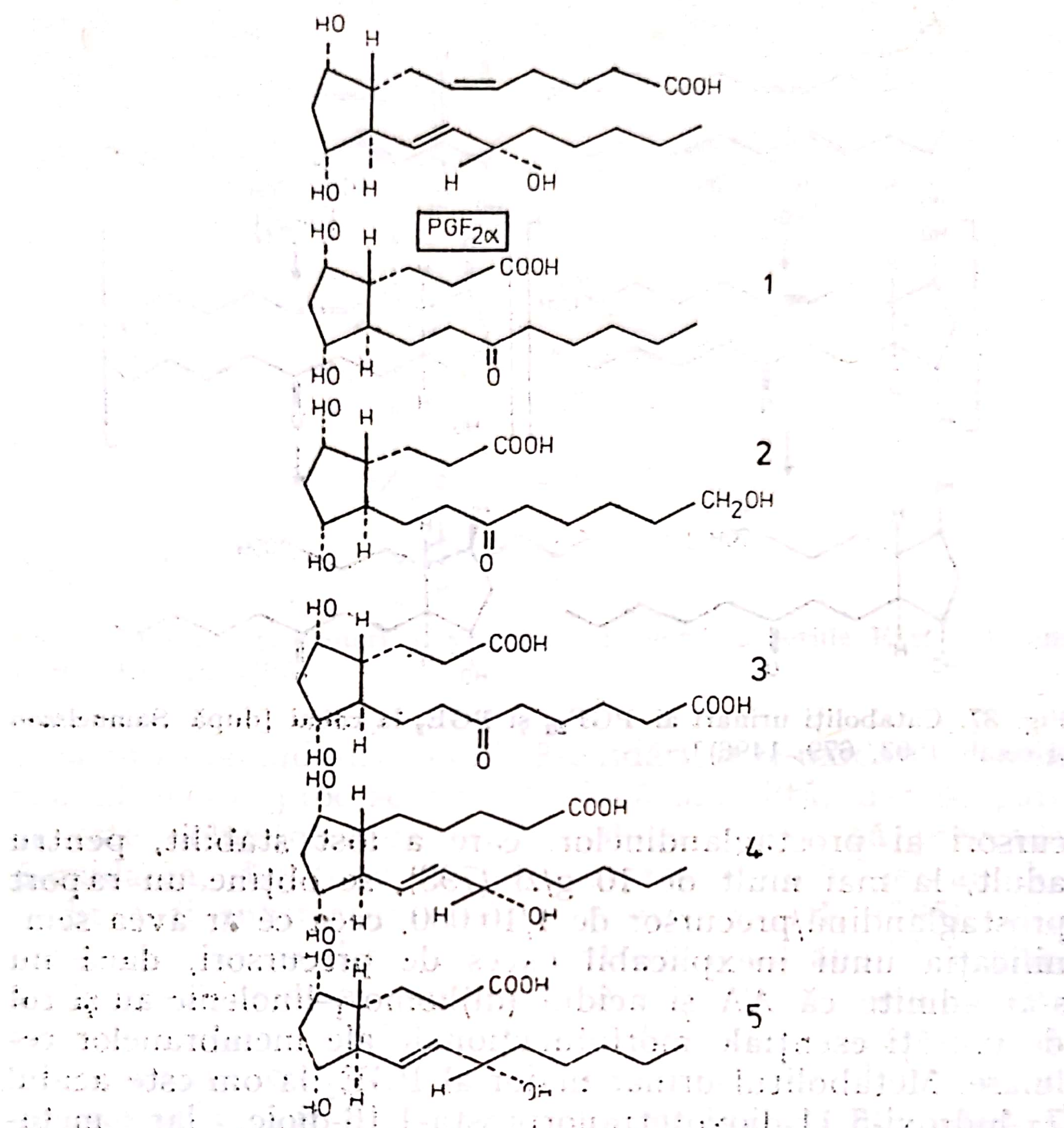


Fig. 36. Cataboliţi urinari ai $PGF_{2\alpha}$ la şobolan [după Gréen (613)].

cundar de la C_{15}, asociată cu reducerea dublei legături *trans* învecinate ($C_{13}-C_{14}$) şi a β-oxidării lanţului carboxilic (fig. 37). Se ştie că primul proces degradativ se produce cu uşurinţă în plămînul de cobai. Prin analogie cu ceea ce se întîmplă la şobolan, este de presupus că cel de-al doilea proces degradativ are loc în ficat (793, 795). Este uşor de remarcat că singura deosebire structurală existentă între aceşti doi metaboliţi urinari ai PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ este configuraţia stereochimică de la C_{15}.

Eliminarea totală de cataboliţi prostaglandinici prin urină la om a fost estimată la aproximativ 1 mg/24 ore (1266). În relaţie cu aportul de acid linoleic, unul dintre AGE pre-

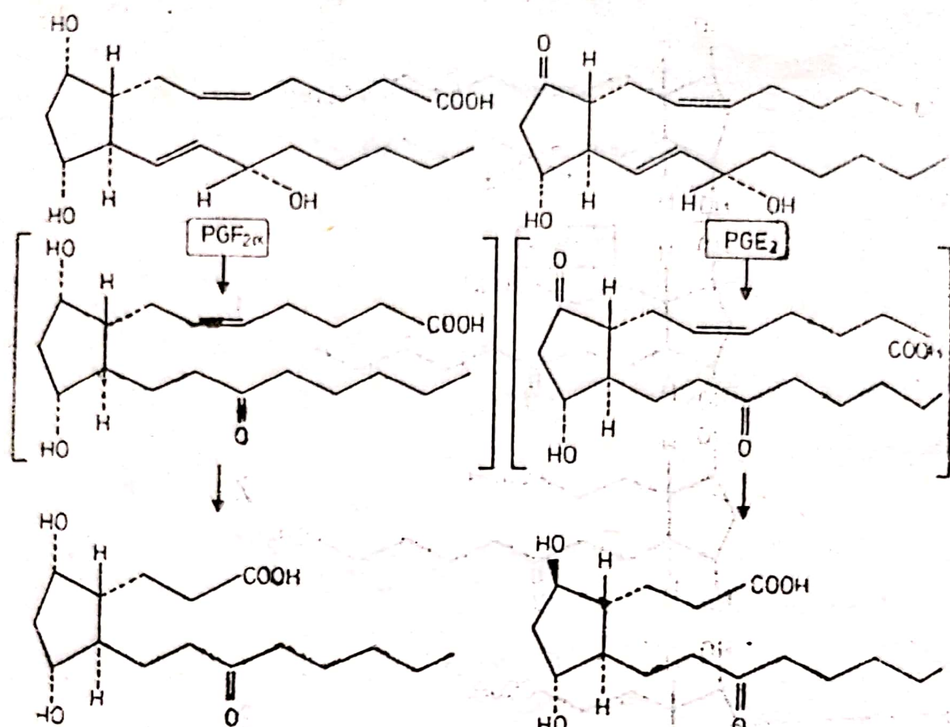


Fig. 37. Cataboliţi urinari ai $PGF_{2\alpha}$ şi PGE_2 la cobai [după Samuelsson şi colab. (603, 679, 1496)].

cursori ai prostaglandinelor, care a fost stabilit, pentru adult, la mai mult de 10 g/zi (793), se obţine un raport prostaglandină/precursor de 1/10 000, ceea ce ar avea semnificaţia unui inexplicabil exces de precursori, dacă nu s-ar admite că AA şi acidul (di)homo-γ-linolenic au şi rol de unităţi esenţiale morfofuncţionale ale membranelor celulare. Metabolitul urinar major al PGE_2 la om este acidul 7α-hidroxi-5,11-dioxotetranorprosta-1,16-dioic, iar metabolitul urinar major al $PGF_{2\alpha}$ este acidul 5α, 7α-dihidroxi-11-oxotetranorprosta-1,16-dioic (604, 1279), în cazul $PGF_{2\alpha}$ găsindu-se în urină, ca atare sau sub forma unor derivaţi Δ-lactonici, şi alţi doi metaboliţi, şi anume acidul 5α, 7α, 11-trihidroxitetranorprosta-1,16-dioic şi acidul 5α, 7α, 16-trihidroxi-11-oxotetranorprostanoic (793, 795, 1279). PGE_1 şi $PGF_{1\alpha}$ se elimină prin urină la om sub forma aceloraşi metaboliţi principali prin care se elimină PGE_2 şi, respectiv, $PGF_{2\alpha}$ (fig. 38).

Potrivit opiniei majoritare a cercetătorilor în această problemă, secvenţa reacţiilor care conduc la formarea acidului 7α-hidroxi-5, 11-dioxotetranorprosta-1, 16-dioic din PGE_1 şi PGE_2 este următoarea: oxidarea alcoolului secundar de la C_{15} de către PGDH (în special, în plămîn şi ficat), reducerea dublei legături de la C_{13}—C_{14} de către reduc-

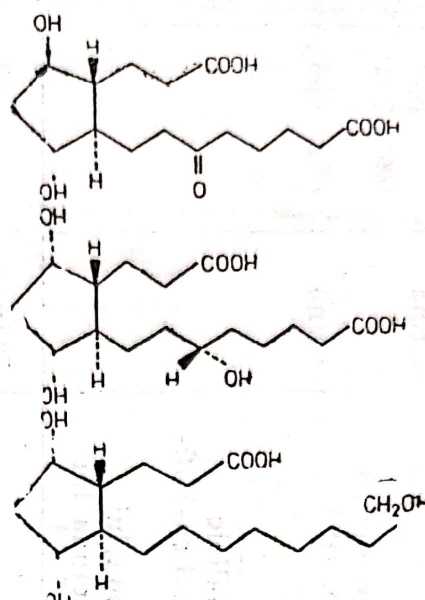


Fig. 38. Cataboliţi urinari ai prostaglandinelor din seriile E şi F la om [după Horton (795)].

taza prostaglandinică, două β-oxidări şi ω-oxidare. [Ordinea ultimelor procese nu este încă stabilită, dar se pare că este obligatoriu ca primele două reacţii să preceadă β-oxidarea, dat fiind că tetranorprostaglandinele s-au dovedit a fi substraturi precare pentru PGDH (795).] Nu există în prezent date certe privitoare la cataboliţii urinari ai prostaglandinelor din seriile A şi B la om sau la alte mamifere, deşi există numeroase date care converg către a demonstra conversiunea prostaglandinelor din seria E în prostaglandine din aceste serii în ţesutul pulmonar şi alte ţesuturi (151, 795, 861, 1279, 1370).

Particularităţi de catabolism şi eliminare la mamifere de laborator şi la om

Tabelul 10 conţine majoritatea compuşilor rezultaţi din degradarea prostaglandinelor la şobolan, cobai, porc şi om. Din acest tabel, ca şi din datele prezentate în secţiunea precedentă, se poate vedea că, la fel cum se întîmplă şi în biosinteza prostaglandinelor, există diferenţe însemnate în degradarea lor la diverse specii de mamifere. Datele din acest tabel fiind suficient de concludente, iar datele prezentate mai înainte fiind suficient de detaliate, considerăm superfluă comentarea datelor din tabel în acest loc.

Tabelul 10. **Metaboliți ai prostaglandinelor identificați în diverse produse biologice la diverse specii de mamifere** [modificat după Oesterling și colab. (1280)].

Specii de mamifere	Prostaglandine	Metaboliți	Produse biologice	Referințe
Om	PGE_1	Acid 7α-hidroxi-5, 11-dicetotetranorprosta-11,16-dioic	Sînge	682
	PGE_2	Acid 11α-hidroxi-9, 15-dicetoprost-5-enoic	Urină	682
	PGE_2	Acid 7α-hidroxi-5, 11-dicetotetranorprosta-11,16-dioic		680, 682
	$PGF_{2\alpha}$	Acid 5α, 7α-dihidroxi-11-cetotetranorprosta-1,16-dioic și δ-lactona lui	Urină	604–606
		Acid 7α, 9α, 18-trihidroxi-13-cetodinorprost-3-enoic		
		Acid 7α, 9α-dihidroxi-13-cetodinorprost-3-en-1,18-dioic		
		Acid 7α, 9α-dihidroxi-13-ceto(dinor, ω-dinor)prost-3-en-1,16-dioic		
		γ-Lactona acidului 7α,9α,13-trihidroxi(dinor, ω-dinor) prost-3-en-1,16-dioic		
		Acid 5α, 7α,11-trihidroxitetranorprosta-1,16-dioic și δ-lactona lui		
		Acid 5α, 7α, 16-trihidroxi-11-cetotetranorprostanoic și δ-lactona lui		
Porc	PGE_1	15-Ceto-PGE_1	Plămîn	58
	PGE_1	15-Ceto-PGE_1	Rinichi, ficat și splină	68
	$PGF_{2\alpha}$	Acid 9α, 11α,15-trihidroxiprost-5-enoic	Rinichi	598
	$PGF_{2\alpha}$	Acid 9α, 11α-dihidroxi-15-cetoprost-5-enoic	Rinichi	598
Cobai	PGE_1	Dihidro-PGE_1	Plămîn	75
	PGE_1	15-Cetodihidro-PGE_1	Plămîn	75
	PGE_2	Acid 11α,15-dihidroxi-9-cetoprost-5-enoic	Plămîn	67

Cobai	PGE_2	Acid 11α-hidroxi-9,15-dicetoprost-5-enoic	Plămîn	67
	PGE_2	Acid 11α,15-dihidroxi-9-cetoprost-5-enoic	Ficat	674, 681
		Acid 11α-hidroxi-9,15,-dicetoprost-5-enoic		
		Acid 9α,11α,15-trihidroxiprost-5-enoic		
		Acid 9α,11α-dihidroxi-15-cetoprost-5-enoic		
		8-Izo-PGE_2		
		8-Izo-$PGF_{2\alpha}$ (incert)		
	PGE_2	Acid 5β, 7α-dihidroxi-11-cetotetranorprostanoic	Urină	679
	PGE_3	Acid 11α,15-dihidroxi-9-cetoprosta-5, 17-dienoic	Plămîn	77
		Acid 11α-hidroxi-9, 15-dicetoprosta-5, 17-dienoic		
	$PGF_{2\alpha}$	Acid 9α,11α-dihidroxi-15-cetoprost-5-enoic	Plămîn	599
	$PGF_{2\alpha}$	Acid 5α,7α-dihidroxi-11-cetotetranorprostanoic şi δ-lactona lui	Urină	603
	PGA_1	19-Hidroxi-PGA_1	Micro-zomi hepatici	827
		20-Hidroxi-PGA_1		
Şobolan	PGE_1	Acid 9α,13-dihidroxi-7-cetodinorprost-11-enoic (dinor-PGE_1)	Ficat	668
	PGE_2	Acid 7α,11-dihidroxi-5-cetotetranorprost-9-enoic (tetranor-PGE_1)	Urină	614
		Acid 11-hidroxi-5-cetotetranorprosta-4(8),9-dienoic (tetranor-PGB_1)		
		Acid 11,16-dihidroxi-5-cetotetranorprosta-4(8),9-dienoic		
		Acid 11,15-dihidroxi-5-cetotetranorprosta-4(8),9-dienoic		
		Acid 11-hidroxi-5-cetotetranorprosta-4(8),9-dien-1,16-dioic		
		Acid 5β, 7α-dihidroxi-11-cetotetranorprostanoic		
		Acid 7α-hidroxi-5,11-dicetotetranorprostanoic		
		Acid 7,16-dihidroxi-5,11-dicetotetranorprostanoic		
		Acid 7-hidroxi-5,11-dicetotetranorprosta-1,16-dioic		
	$PGF_{1\alpha}$	Acid 7α,9α, 13-trihidroxidinorprost-11-enoic (2,3-dinor-$PGF_{1\alpha}$)	Urină	601
	$PGF_{1\alpha}$	15-Ceto-$PGF_{1\alpha}$	Stomac	1307
		15-Cetodihidro-$PGF_{1\alpha}$		

Tabelul 10 (continuare)

Specii de mamifere	Prostaglandine	Metaboliți	Produse biologice	Referințe
Șobolan	$PGF_{1\alpha}$	Acid 7α,9α,13-trihidroxidinorprost-11-enoic	Mitocondrii hepatice	668
	$PGF_{2\alpha}$	Acid 7β,9α,13-trihidroxidinorprost-11-enoic Acid 7α,9α,13-trihidroxidinorprost-11-enoic (dinor-$PGF_{1\alpha}$) Acid 5α,7α,11-trihidroxitetranorprost-9-enoic (tetranor-$PGF_{1\alpha}$) Acid 5,7,11,15-tetrahidroxitetranorprost-9-enoic Acid 5,7,11,16-tetrahidroxitetranorprost-9-enoic Acid 5,7,11,15-tetrahidroxitetranorprostanoic Acid 5,7,11,16-tetrahidroxitetranorprostanoic Acid 5α,7α-dihidroxi-11-cetotetranorprostanoic Acid 5,7,16-trihidroxi-11-cetotetranorprostanoic Acid 5,7-dihidroxi-11-cetotetranorprosta-1,16-dioic	Urină	613, 615
	PGB_1	Acid 13-hidroxi-7-cetodinorprosta-6(10),11-dienoic (dinor-PGB_1)	Mitocondrii hepatice	668
	PGA_1	Acid 13-hidroxi-7-cetodinorprosta-8,11-dienoic (dinor-PGA_1) Acid 11-hidroxi-5-cetotetranorprosta-6,9-dienoic (tetranor-PGA_1)	Mitocondrii hepatice	668

Denumirile și prescurtările conținute în acest tabel aparțin autorilor citați. Dat fiind că aceste denumiri și prescurtări ar putea genera unele confuzii (legate de configurațiile stereochimice, în special în cazul grupării C_{15} hidroxilate), pentru evitarea lor se va consulta secțiunea capitolului precedent referitoare la nomenclatura și structura chimică a prostaglandinelor. În capitolul prezent pot fi, de asemenea, consultate date care permit evitarea unor astfel de confuzii. În tabel, acolo unde nu se menționează prostaglandina, produsul biologic sau referința(ele) în dreptul unor metaboliți prostaglandinici se vor lua în considerare datele respective menționate imediat anterior.

Capitolul III

EFECTELE BIOLOGICE ALE PROSTAGLANDINELOR

În capitolele precedente s-a recurs de mai multe ori la menționarea unora dintre efectele biologice ale prostaglandinelor pentru a se putea prezenta într-un mod cît mai explicit unele aspecte de structură chimică și metabolism. Considerăm că chiar și numai menționarea lor fortuită, nesistematizată, în cuprinsul acestor capitole a fost suficientă pentru a sugera extraordinara diversitate de acțiuni biologice ale prostaglandinelor, extraordinara lor potență și posibilitățile largi de a se descoperi sau elucida mecanismele și procesele biologice fundamentale ale organismelor superioare prin aprofundarea studiilor privind implicațiile lor fiziologice și farmacologice.

Sistemul nervos central

În funcția sistemului nervos central, prostaglandinele intervin realizînd un flux aproape identic aceluia al catecolaminelor și indolalchilaminelor în structurile simpatice; ele sînt sintetizate sub acțiunea unor stimuli nervoși și sînt rapid inactivate după ce și-au desfășurat activitatea, fie la nivel cerebral, fie la nivel medular, fie la nivel periferic. Prezența lor în structurile nervoase centrale, efectele lor multiple și drastice asupra acestora, ca și particularitățile sintezei, transportului și degradării lor în aceste structuri sînt constatări care permit să li se atribuie rol de mediator la nivelul sinapselor din sistemul nervos central (793—795). Acest punct de vedere rămîne valabil indiferent dacă se face referire la prostaglandinele „clasice"

sau la intermediarii peroxidici sau endoperoxidici din biosinteza lor, pe care Hamberg și colab. (687) îi consideră, plecînd de la constatarea că au o activitate importantă, diversificată, ca pe adevărații compuși biologic activi din această clasă. Ceea ce menține încă rolul de mediator chimic nervos al prostaglandinelor într-un stadiu ipotetic este faptul că efectele lor asupra sistemului nervos central diferă foarte mult între ele nu numai în funcție de specia animală, ci și în funcție de gradul de dezvoltare a acestuia, în funcție de compusul prostaglandinic și în funcție de diverse relații farmacologice (795). În consecință, organizarea descrierii care urmează a efectelor prostaglandinelor asupra sistemului nervos central s-a făcut potrivit acestor constatări, ceea ce explică aparența unor acțiuni nesistematizate sau contradictorii ale prostaglandinelor asupra sistemului nervos central și fragmentarea artificială a materialului faptic prezentat în argumentație.

Efecte sedative și tranchilizante

Primele date privind efectele sedative și tranchilizante ale prostaglandinelor din seria E au fost raportate de Horton (791) la puii de găină. Alegerea acestui model experimental a fost motivată de faptul că puiului de găină îi lipsește bariera hematoencefalică, ceea ce face ca el să prezinte o reactivitate foarte ridicată față de substanțele cu acțiune nervoasă centrală. (La vremea aceea disponibilitatea de prostaglandine pentru experimentare era destul de redusă.) La aceste animale, PGE_1, PGE_2 și PGE_3, administrate intravenos, provoacă o sedare, mai mult sau mai puțin profundă și mai mult sau mai puțin durabilă, în funcție de doză: după o doză de 10 μg/kg ea durează 5 minute, iar după o doză de 200 μg/kg ea durează 75 minute (791, 800). În cursul sedării, activitatea spontană nu este total abolită și, de asemenea, nu este abolit reflexul cornean. Sedarea se remite destul de rapid, fără a fi fost afectate motilitatea, coordonarea și comportamentul (772, 793). Nici $PGF_{1\alpha}$, nici $PGF_{2\alpha}$ nu produc sedare la puii de găină (795).

La șoareci, PGE_1 are, de asemenea, o acțiune sedativă, dar sînt necesare doze mai mari pentru a se obține efectul de sedare: după o doză de 1 mg/kg, animalele prezintă o

activitate motorie diminuată (nu abolită), care durează 30—60 minute, efectul remiţîndu-se total după 90 minute (cînd nu au mai putut fi evidenţiate nici unul dintre fenomenele care pot însoţi sedarea, cum sînt lăcrimarea, poliuria, piloerecţia, convulsiile sau tremurăturile musculare, pareza laringiană, hipersalivaţia, ataxia, scăderea sensibilităţii generale şi a acuităţii auditive, scăderea ritmului respirator, cianoza, diminuarea reflexului cornean şi a reflexelor spinale). Singurele modificări remanente observate în cazul administrării PGE_1 la şoareci sînt vasodilataţia la nivelul cozii (după administrare intravenoasă) şi pierderea consistenţei fecalelor (fără o creştere concomitentă a frecvenţei defecaţiei) (773, 795). În contrast cu prostaglandinele din seria E, cele din seria F au efecte sedative foarte slabe la şoareci (793, 795). PGE_1 (în doze mai mari de 0,5 mg/kg) şi $PGF_{2\alpha}$ (în doze mai mari de 1 mg/kg) s-au dovedit a potenţa la această specie efectul sedativ al hexobarbitalului (cu o doză de 1 mg/kg de $PGF_{2\alpha}$ se obţine un efect ceva mai slab decît acela obţinut cu o doză de 0,5 mg/kg de PGE_1) (772). În această privinţă, PGE_1 este aproximativ echipotentă cu clorpromazina, pe cînd $PGF_{2\alpha}$ este aproximativ echipotentă cu rezerpina (772). Acţiunea sedativă a PGE_1 la şoareci poate fi prevenită, chiar în cazul unei doze relativ mari (1 mg/kg), prin administrare prealabilă (cu 30 minute înainte) de imipramină, dar nu poate fi prevenită sau anulată cu iproniazidă (fosfat de N_1-izonicotinoil-N_2-izopropilhidrazină, marsilid) (795). Aceste observaţii permit să se pună în discuţie relaţiile dintre efectele sedative ale prostaglandinelor şi efectele catecolaminelor şi 5-HT la nivel cerebral. Înainte de a face o apreciere de ordin general a acestor relaţii, trebuie amintit că PGE_1 (1 mg/kg), administrată subcutanat la şoarece, s-a dovedit a produce o scădere la limita semnificaţiei a conţinutului cerebral de catecolamine (scădere de 14% după 20 minute şi de 90% după 40 minute de la administrare), spre deosebire de rezerpină (2,5 mg/kg), care produce o depleţie de catecolamine cerebrale mult mai importantă (o scădere de 67% poate fi constatată chiar şi după 3 ore de la administrare). Aşadar, PGE_1, care are un efect sedativ evident la şoarece, induce la această specie o uşoară scădere a nivelurilor cerebrale de catecolamine, dar iproniazida, care este un puternic inhibitor al MAO şi menţine un nivel ridicat de catecolamine în ţesu-



turi prin blocarea degradării lor (1131), nu previne acest efect, ceea ce înseamnă că PGE_1 este responsabilă nu atît de o depleție a stocurilor cerebrale de catecolamine, de felul aceleia produse de rezerpină (1131), cît ar putea fi responsabilă de interceptarea sintezei de catecolamine cerebrale. Este însă posibil ca acest efect să fie determinat de relativa dominanță parasimpatică instalată în timpul somnului (722, 766, 1132), cînd are loc şi o scădere importantă (de aproximativ 40—50%) a nivelului plasmatic de A (147, 1131). Relația dintre efectul sedativ al PGE_1 şi 5-HT cerebrale pare a fi însă mult mai strînsă, din moment ce imipramina, un compus antiserotoninic, prezintă o mare eficacitate în prevenirea sau anularea acestui efect. Această relație este cu atît mai interesantă cu cît imipramina s-a dovedit a creşte conținutul de 5-HT în creier la iepuri, ca urmare a deplasării ei din stocurile periferice şi a fixării ei în structurile nervoase centrale şi, mai mult, s-a dovedit a bloca, în multe împrejurări, efectul iproniazidei asupra 5-HT (329). Asupra relațiilor farmacologice ale prostaglandinelor, pe de o parte şi catecolaminelor şi 5-HT, pe de altă parte, se va reveni într-o secțiune următoare. Potrivit opiniei unor cercetători (773), PGE_1 are la şoarece şi acțiune analgezică, dar metodologia prin care s-a făcut investigația acestei acțiuni (184, 352) este considerată generatoare de incertitudini (793, 795).

La pisică, PGE_1, administrată intravenos în doze mai mici de 30 µg/kg, produce o oarecare diminuare a activității spontane şi o sedare minimă. La animale cu canulă *à demeure* într-unul din ventriculii cerebrali laterali, semnele de sedare şi stupoare apar la 5—20 minute de la injectarea intraventriculară a PGE_1. La doza liminară (3 µg/kg), sedarea şi stupoarea durează 4—8 ore, iar la doza maximă (20 µg/kg) ele durează 24—48 ore (791, 793). La acest model experimental, PGE_2 şi PGE_3 au efecte similare, dar sînt necesare doze cu aproximativ 70% mai mari pentru a se obține efecte de aceeaşi intensitate (795).

Efecte anticonvulsivante

Convulsiile induse la şoarece cu leptazol (100 mg/kg) pot fi influențate de PGE_1: administrată subcutanat în doză de 0,5 mg/kg cu 5 minute înainte de administrarea



intraperitoneală a leptazolului, ea le atenuează în mod evident, iar în doză de 1 mg/kg ea conferă o protecţie aproape totală împotriva efectelor acestei substanţe. Acţiunea anticonvulsivantă a PGE_1 are însă o durată destul de scurtă şi dispare sau se reduce considerabil în intervalul de 10—30 minute de la administrarea leptazolului (773). În orice caz, această acţiune este mai importantă decît aceea a rezerpinei, care, în doză de 5 mg/kg, s-a dovedit a realiza numai o slabă protecţie împotriva efectelor acestui agent convulsivant (793). De asemenea, s-a constatat că ea diferă de la o suşă de şoareci la alta. Există unele suşe de şoareci la care acest efect se obţine numai cu doze de PGE_1 foarte mari (10 mg/kg) şi, chiar în acest caz, el este diferenţiat: nu se mai produc convulsii tonice ale musculaturii extensoare şi moartea, dar se produc convulsii clonice. Din acest punct de vedere, efectul PGE_1 la această suşă de şoareci este similar aceluia al clorpromazinei (773, 795).

Acţiunea anticonvulsivantă a PGE_1 la şoareci nu pare a avea un caracter general, dat fiind că ea se manifestă şi în cazul convulsiilor tonice (de tip extensor) produse prin excitaţie electrică maximă şi stricnină. Astfel, în doză de 0,2 mg/kg, ea conferă o slabă protecţie faţă de un şoc electric (intensitate 80 v, durată 0,2 s) produs la 10 minute de la administrarea ei subcutanată, dar devine ineficientă la 60 minute de la administrarea ei subcutanată chiar dacă doza este de 1 mg/kg. Însă dozele de 0,2—1 mg/kg conferă protecţie completă împotriva efectului letal al şocului electric maxim, dacă sînt aplicate într-un interval mai mic de 10 minute înainte de aplicarea şocului electric. Şi în acest caz, efectul PGE_1 prezintă similitudini importante cu acela al clorpromazinei (773). Eficienţa PGE_1 în combaterea convulsiilor stricninice s-a dovedit a fi, de asemenea, strict dependentă de doză: în doză de 1 mg/kg ea conferă protecţie împotriva efectelor convulsivant şi letal ale stricninei administrate în doză de 1 mg/kg, dar este ineficientă dacă doza acesteia este de 2 mg/kg (773, 793). Se pare că şi în acest caz efectul este condiţionat de suşa de şoareci, pentru că au fost raportate date conform cărora convulsiile stricninice pot fi combătute cu doze mult mai mici de PGE_1 (20—30 µg/kg) (461). PGE_1 (1 mg/kg) nu influenţează efectele convulsivant şi letal ale picrotoxinei în doză letală liminară (10 mg/kg) (795)

PGE_1 este un antagonist al leptazolului și în cazul altor mamifere (pisica). Spre deosebire de PGE_1, $PGF_{2\alpha}$ nu conferă protecție împotriva convulsiilor produse de acesta, dar, la fel ca și amfetamina, ea potențează dozele subliminare de leptazol în producerea convulsiilor (800).

Efecte asupra căilor motorii

Modelul experimental preferat pentru studiul acestor acțiuni a fost animalul (în special pisica) avînd o sondă *à demeure* într-unul din ventriculii cerebrali laterali. Această preferință a decurs din posibilitatea pe care o oferă acest model experimental de a exclude rolul jucat de bariera hematoencefalică în aceste acțiuni și de a permite contactul direct al prostaglandinelor în concentrații mici, de ordinul concentrațiilor fiziologice, cu numeroasele structuri nervoase care mărginesc ventriculii cerebrali.

La pisică, s-a observat că, uneori, în cursul perioadei de sedare indusă de PGE_1, se instituie progresiv, după o perioadă de latență de cel puțin 40 minute, o stare catatonică avînd o fază de intensitate maximă variabilă (90—240 minute) în funcție de doză (791). Catatonia produsă de PGE_1 injectată în ventriculul cerebral lateral se aseamănă foarte mult cu aceea produsă de fiziostigmină, ACh și bulbocapnină, administrate pe aceeași cale (514, 515). În contrast cu starea catatonică indusă de PGE_1, catatonia indusă de aceste substanțe este precedată de semne evidente de excitație motorie, hiperexcitabilitate reflexă și tremurături musculare. În acest context, este de semnalat că PGE_1, deși produce o midriază moderată, care poate dura 3—4 ore, reflexele pupilare rămîn normale. De asemenea, trebuie menționat că în cazul PGE_1 n-au putut fi evidențiate tulburări reflexe dependente de alți nervi cranieni (795). $PGF_{2\alpha}$ în doze egale sau superioare dozelor de PGE_1 necesare pentru a induce starea catatonică nu produce la pisică nici catatonie, nici stupoare (800).

La puii de găină, $PGF_{2\alpha}$ (25—450 μg/kg) injectată intravenos produce rapid o extensie extremă a membrelor inferioare și o extensie moderată a capului (care durează aproximativ 2—10 minute), urmate de o abducție a membrelor inferioare (care durează pînă la 30 minute). În doze mai mici (5—25 μg/kg), abducția membrelor inferioare

este singurul efect motor al $PGF_{2\alpha}$ (800). Este interesant de semnalat că aceste efecte nu se însoțesc de rigidizarea membrelor respective (795) și că anestezia cu uretan, superficială (1,25 g/kg) sau profundă (2,25 g/kg), nu le influențează (803). Tensiunea mușchiului *gastrocnemius*, măsurată izometric după administrare de $PGF_{2\alpha}$ (1 μg), s-a dovedit a crește de la 33 la 48 g la puii de găină neanesteziați cu uretan sau cloraloză. Ca apariție și durată, acest efect se suprapune peste extensia membrelor inferioare și a capului. Secțiunea nervului sciatic împiedică producerea extensiei membrului inferior corespunzător, după cum denervarea mușchiului *gastrocnemius* împiedică creșterea tensiunii sale izometrice chiar după administrarea $PGF_{2\alpha}$ în doze mari (300 μg/kg), indiferent dacă animalul este sau nu anesteziat. Tensiunea izometrică a acestui mușchi evoluează paralel cu tensiunea izometrică în mușchii pleoapei inferioare. Sensibilitatea la $PGF_{2\alpha}$ a puilor de găină nu scade cu vîrsta, dar dozele cu eficacitate minimă se înscriu între limite foarte largi (2—100 μg/kg) și, adesea, apare tahifilaxia la doze succesive, dacă administrarea ei intravenoasă se face la intervale scurte (803).

Locul acțiunii $PGF_{2\alpha}$ în producerea tulburărilor motorii descrise este, potrivit datelor unei largi serii de experiențe efectuate de Horton și Main (803), neuronul motor spinal. La puii de găină cu secțiune a măduvei spinării la nivel cervical (animal spinalizat), ventilați artificial, s-a constatat că $PGF_{2\alpha}$ (9—166 μg/kg), administrată intravenos, produce creșterea tensiunii izometrice a mușchiului *gastrocnemius*, ceea ce înseamnă că creierul nu este necesar pentru producerea acestui efect și că acest efect nu poate fi un răspuns reflex mediat de căi care reclamă integritatea trunchiului cerebral. De asemenea, s-a observat că, pentru a avea loc creșterea tensiunii mușchiului *gastrocnemius* (este vorba de tensiunea izometrică) după administrarea $PGF_{2\alpha}$ la puiul de găină spinalizat, este obligatoriu ca nervul sciatic să fie intact. Pe astfel de animale, cu nervul sciatic secționat, nu se mai produce creșterea tensiunii izometrice a mușchiului *gastrocnemius* corespunzător după administrare intravenoasă de $PGF_{2\alpha}$, dar se produce după administrare intravenoasă de iodură de decametoniu (63 μg/kg), ceea ce înseamnă că răspunsul acestui mușchi la $PGF_{2\alpha}$ nu se datorește acțiunii ei directe asupra mușchiului sau asupra joncțiunii neuromusculare (fig. 39). Este puțin

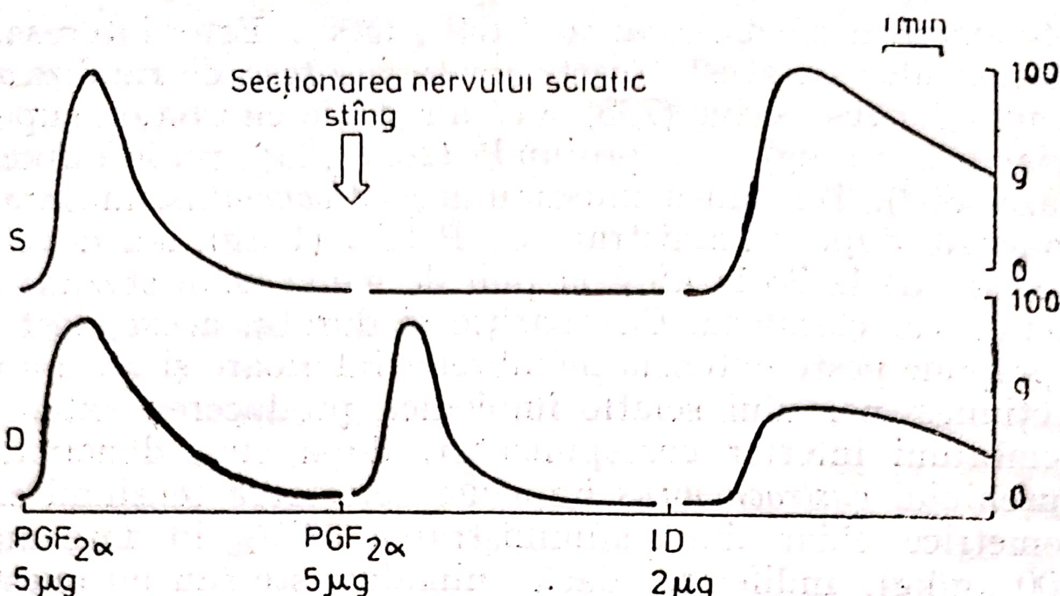


Fig. 39. Pui de găină cu secțiune a măduvei spinării la nivel cervical. Tensiunea izometrică a mușchiului *gastrocnemius* [*Sus:* membrul inferior stîng (S). *Jos:* membrul inferior drept (D)]. Răspunsuri la injecții intravenoase de $PGF_{2\alpha}$ și iodură de decametoniu (ID). Intervalul dintre injecții a fost de 60 minute. După cel dintîi răspuns la $PGF_{2\alpha}$ s-a secționat nervul sciatic stîng [după Horton și Main (803)].

probabil ca $PGF_{2\alpha}$ să realizeze aceste efecte în mod reflex, acționînd prin intermediul căilor spinale aferente, pentru că dozele mici de uretan s-au dovedit a bloca aproape total contracțiile reflexe ale mușchiului *gastrocnemius* provocate de stimularea electrică a capătului central al nervului sciatic contralateral secționat, în timp ce $PGF_{2\alpha}$ poate produce contracția acestui mușchi chiar după administrarea unor doze mari de uretan. Aceste constatări sprijină punctul de vedere potrivit căruia la puii de găină $PGF_{2\alpha}$ acționează direct asupra neuronilor motori din măduva spinării (803). Acest punct de vedere poate fi argumentat, de asemenea, cu rezultatele privind efectele $PGF_{2\alpha}$ asupra unor reflexe spinale. De exemplu, reflexul extensor încrucișat este prezent la puiul de găină spinalizat sau anesteziat cu cloraloză (cloraloza nu afectează reflexivitatea organismului), dar nu și la puiul de găină sub anestezie ușoară cu uretan. $PGF_{2\alpha}$, în doze prea mici pentru a influența tensiunea musculară în absența unor stimuli (2 μg/kg), s-a dovedit a potența contracțiile reflexe extensoare. Acest efect devine evident la 20 secunde după administrarea ei, are o intensitate maximă între 30 și 60 secunde și durează aproximativ 3—30 minute (în funcție

de doză). La doze mai mari (150 μg/kg) se observă, pe lîngă potențarea reflexului extensor încrucișat, contracția mușchiului *gastrocnemius*. Este de menționat, de asemenea, faptul că în ambele circumstanțe intervin adesea modificări de tip tahifilactic (803). Mai mult, s-a constatat că atunci cînd se provoacă, prin stimulare electrică a nervului propriu, contracții ale mușchiului *gastrocnemius*, amploarea acestora nu este influențată de $PGF_{2\alpha}$ administrată fie în doze suficient de mici pentru a avea ca acțiune exclusivă potențarea reflexelor spinale, fie în doze suficient de mari pentru a produce și contracția mușchiului *gastrocnemius* contralateral, fapt care sugerează, de asemenea, că potențarea reflexelor spinale de către $PGF_{2\alpha}$ are loc printr-o acțiune locală, nu periferică. Este însă bizar că nu a putut fi demonstrată acțiunea directă, centrală, a $PGF_{2\alpha}$ prin aplicarea locală, pe suprafața dorsală a segmentului lombar al măduvei spinării, așa cum se întîmplă, de exemplu, cu stricnina (795, 803).

Deși, așa cum s-a arătat mai sus, $PGF_{2\alpha}$ nu are efecte evidente la pisica neanesteziată nici dacă se administrează intravenos (15 μg/kg), nici dacă se injectează în ventriculii cerebrali (15—100 μg/kg), la pisica decerebrată $PGF_{2\alpha}$ injectată intravenos în doză liminară (5—7 μg/kg) potențează rigiditatea de decerebrare și mărește tensiunea izometrică a mușchiului *gastrocnemius*, întocmai cum acționează la puiul de găină normal și la puiul de găină spinalizat. Intervalul dintre momentul injectării $PGF_{2\alpha}$ și declanșarea contracției variază de la 25 la 100 secunde. În această circumstanță, se produc uneori opistotonus, extensia membrelor anterioare sau mișcări ale membrelor anterioare și posterioare simulînd mersul (795, 803). Asupra locului de acțiune a $PGF_{2\alpha}$ în sistemul nervos la pisică nu există date suplimentare. Ceea ce trebuie însă menționat în acest context este faptul că atît $PGF_{2\alpha}$, cît și $PGF_{1\alpha}$ s-au dovedit a produce modificări de durată ale reflexelor monosinaptice la pisici cu creierul intact anesteziate cu cloraloză (452, 795)

Efectele PGE_1 asupra căilor motorii centrale, cerebrale și spinale, sînt mult mai complexe,mai diferențiate, decît acelea ale $PGE_{2\alpha}$. De exemplu, la puiul de găină neanesteziat, PGE_1 (0,2 μg/kg) administrată intravenos nu produce contracția mușchiului *gastrocnemius*, în timp ce la puiul de găină sub anestezie superficială cu uretan

ea produce o scădere a tensiunii izometrice a acestui mușchi la mai puțin de jumătate din valoarea de fond. La puiul de găină cu creierul intact, însă sub anestezie cu cloraloză, PGE_1 (1—8 $\mu g/kg$) poate provoca inhibiția reflexului extensor încrucișat, dar în unele cazuri nu are nici un efect. Dimpotrivă, la puiul de găină spinalizat, PGE_1, în doze identice, potențează acest reflex (803). Aceste observații sugerează că la puiul de găină PGE_1 acționează la cel puțin două niveluri ale căilor motorii centrale, și anume un nivel inferior, spinal, la care ea produce potențarea reflexului extensor încrucișat, și un nivel superior, cerebral, la care ea produce inhibiția acestui reflex (795). La pisica decerebrată, PGE_1 (10—20 $\mu g/kg$) administrată intravenos potențează rigiditatea de decerebrare la fel cum o potențează $PGF_{2\alpha}$. De asemenea, ea mărește tensiunea izometrică a mușchiului *gastrocnemius*, efect anulat de denervarea prealabilă a acestuia. Administrarea PGE_1 în sîngele aferent al acestui mușchi (injecție intraarterială) s-a dovedit a nu avea nici un efect, deși s-a observat că, în doze mai mari, ea produce răspunsuri bilaterale, însă după o perioadă de latență mai lungă decît aceea care urmează după administrarea ei intravenoasă. Aceste constatări arată că, la fel ca în cazul acțiunii $PGF_{2\alpha}$ la puiul de găină, creșterea tensiunii mușchiului *gastrocnemius* consecutivă administrării de PGE_1 la pisica decerebrată nu se datorește acțiunii ei asupra mușchiului scheletic sau a joncțiunii neuromusculare. Creșterea tensiunii acestui mușchi a fost observată, de asemenea, la pisica spinalizată ca răspuns la PGE_1. Acest răspuns este abolit de secționarea nervului propriu al mușchiului, dar nu și de secționarea rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali lombari. Mai mult, la fel ca la animalul decerebrat, PGE_1 administrată în sîngele aferent al mușchiului *gastrocnemius* nu are nici un efect asupra tensiunii sale izometrice. Așadar, se poate trage concluzia că creșterea tensiunii mușchiului *gastrocnemius* provocată de administrarea intravenoasă a PGE_1 la pisica decerebrată este un efect cu mediație centrală. Desigur, mediația pe căi cerebrale a contracțiilor reflexe ale acestui mușchi apărute după administrarea PGE_1 nu poate fi incriminată în cazul animalului spinalizat, dar realizarea acestei mediații prin acțiunea ei asupra nervilor aferenți și a unor centri spinali nu poate fi exclusă în acest caz. Acțiunea directă asupra centrilor nervoși medulari este mult mai

probabilă, deoarece au fost obținute contracții ale mușchiului *gastrocnemius* prin aplicare locală de PGE_1 (500 μg/ml) la nivelul segmentului lombar al măduvei spinale. Răspunsuri similare după aplicare locală de prostaglandine pe măduva spinării au fost obținute și la broască (1385). Dat fiind că efectul PGE_1 asupra mușchiului *gastrocnemius* persistă după secționarea rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali lombari, el nu poate fi pus exclusiv pe seama excitației neuronilor motori γ. Este posibil ca PGE_1 să faciliteze excitația neuronilor motori α, fie direct, fie indirect, probabil prin stimularea unor sisteme centrale activatoare, excitatorii, deoarece PGE_1 nu afectează inhibiția reflexului extensor încrucișat produsă prin stimulare electrică a nervului peronier ipsilateral (803). Aceste concluzii nu exclud însă posibilitatea ca PGE_1 să aibă efecte adiționale asupra căilor facilitante descendente din trunchiul cerebral, care ar putea fi incriminate în răspunsul motor la PGE_1 în cazul animalelor decerebrate (795, 806). Aceleași concluzii reies și din rezultatele obținute prin studiul potențialelor evocate în rădăcinile ventrale ale nervilor spinali la pisică sub acțiunea PGE_1 (452). Este, de asemenea, de menționat, ca informație suplimentară, că reflexul patelar este, în mod obișnuit, inhibat de către PGE_1 la pisica cloralozată și că inhibiția lui este de lungă durată. În cazul acestui model experimental, PGE_1 are efect inhibitor și asupra reflexului extensor încrucișat, cu toate că, sub acțiunea ei, nu sînt diminuate în mod evident contracțiile mușchiului tibial anterior ca răspuns la excitația electrică a nervului său. Inhibiția reflexului extensor încrucișat de către PGE_1 poate fi, de asemenea, observată la pisica decerebrată, indiferent dacă se află sau nu sub anestezie cu cloraloză. Pe de altă parte, facilitarea reflexului extensor încrucișat este efectul cel mai semnificativ al PGE_1 la animalul spinalizat (803), acest efect fiind oarecum eclipsat de inhibiția consecutivă a acestui reflex (806). Așadar, la pisica spinalizată, ca și la puiul de găină spinalizat, PGE_1 pare a avea acțiune facilitantă asupra reflexelor spinale. Cînd centrii superiori își pot desfășura funcțiile nestingheriți, această acțiune facilitantă a PGE_1 nu mai este evidentă, probabil din cauză că ea acționează asupra centrilor supraspinali și a căilor descendente corespunzătoare, care deprimă, în mod normal, tonusul centrilor spinali și, implicit, scad funcționalitatea căilor reflexelor spinale. În concluzie, răspunsurile bifa-

zice la PGE_1 obținute la pisica spinalizată (806), ca și răspunsurile variabile la PGE_1 obținute la pisici cu creierul intact anesteziate cu cloraloză, fac aproape irefutabilă opinia potrivit căreia ea acționează la multiple niveluri ale căilor motorii din sistemul nervos central (795).

Efecte asupra centrilor nervoși din trunchiul cerebral

PGE_1 (1,5—10 µg/kg), injectată în carotida comună la cîini cu aritmie sinusală, anulează sau reduce în mod considerabil aritmia, durata ciclului cardiac și, implicit, frecvența cardiacă avînd în acest caz valoarea acelora din faza inspiratorie a aritmiei (1180). Așadar, se pare că PGE_1 acționează mai curînd prin inhibiția răririi ritmului cardiac în expirație decît prin accelerarea lui în inspirație. Efectul nu este influențat de denervarea sinusului carotidian. El devine evident în următoarele 2,5 secunde după injecție și durează 5—20 minute după care aritmia cardiacă se reinstalează. Administrări repetate de PGE_1 la intervale de 20 minute conduc la modificări de tip tahifilactic ale acestui efect. Căile inhibiției cardiace reflexe nu par a fi blocate de PGE_1, dat fiind că stimularea chemoreceptorilor din sinusul carotidian în cursul apogeului răspunsului cardiac la PGE_1 produce o bradicardie similară aceleia pe care o produce stimularea acestor chemoreceptori înainte de administrarea PGE_1 (795). Un efect tranzitoriu al administrării PGE_1 este abolirea componentei centrale a undelor Traube-Hering ale presiunii sanguine arteriale (795).

PGE_1 s-a dovedit a produce activarea ventilației pulmonare (pînă la dublarea ei), ca urmare a reducerii duratei expirației, ceea ce înseamnă că ea inhibă centrii expiratori din bulbul rahidian și puntea lui Varoli. Acest efect devine evident ceva mai tîrziu decît abolirea aritmiei cardiace și nu se însoțește de modificări ale altor parametri respiratori, cum sînt durata și amplitudinea inspirației ori debitul expirator maxim. Astfel de răspunsuri care interesează un singur parametru respirator, izolat, nu sînt frecvente, dar pot fi întîlnite și în alte circumstanțe, cum este stimularea electrică pe zone foarte restrînse ale trunchiului cerebral la pisică (814).

Se poate spune, așadar, că PGE_1 are o acțiune selectivă asupra unui grup de neuroni din trunchiul cerebral, efectul

fiind inhibiția iradierii excitației de la centrii respiratori la cei cardioinhibitori și vasomotori (795).

Experiențe de circulație încrucișată la cîini au arătat că PGE_1 (10 µg/kg) injectată în artera carotidă are un efect presor central, care poate fi prevenit sau anulat de hexametoniu (889). De asemenea, s-a constatat că PGE_1 (4—360 ng/ /kg/min), perfuzată într-o arteră vertebrală, produce tahicardie mai intensă decît aceea care apare după administrarea ei intracarotidiană sau intravenoasă, ceea ce înseamnă că PGE_1 are efecte cardiovasculare care au la bază o acțiune selectivă asupra anumitor zone din sistemul nervos central (1024). Perfuzată în artera vertebrală, $PGF_{2\alpha}$ (4—64 ng/kg/min) produce nu numai tahicardie, ci și creșterea presiunii arteriale sistemice și scăderea presiunii venoase centrale. Este interesant că debitul cardiac crește în această circumstanță, dar rezistența periferică nu se modifică (1024). Dat fiind că $PGF_{2\alpha}$ este inactivă atunci cînd se administrează intravenos în doze similare, se poate afirma că modificările hemodinamice menționate se datoresc acțiunii ei asupra unor structuri nervoase din teritoriul de distribuție al arterei vertebrale. Variațiile de debit sanguin vertebral determinate de perfuzie par a nu avea nici un rol în producerea acestor modificări hemodinamice (1024).

În aplicații locale pe suprafața măduvei spinării $PGF_{2\alpha}$ inhibă transmisia sinaptică în nucleul caudat (343). Stimularea electrică în vecinătatea acestui nucleu generează potențiale evocate octodromice în lemniscul medial și potențiale evocate antidromice în nervii periferici. $PGF_{2\alpha}$ reduce toate componentele răspunsului ortodromic obținut printr-o astfel de stimulare, dar nu afectează deloc răspunsul antidromic (343). PGE_1 nu pare a avea vreo activitate în acest sistem (347). Acțiunea directă a prostaglandinelor asupra structurilor nervoase din măduva spinării și trunchiul cerebral a fost demonstrată, de asemenea, prin aplicații microiontoforetice la un singur neuron sau grup neuronal la pisici decerebrate (93). În tabelul 11 sînt însumate rezultatele statistice ale unui astfel de studiu, din care se poate vedea că PGE_1, PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ au, în general, efect excitant direct asupra neuronilor centrali, efectul inhibitor fiind neevidențiabil în cazul PGE_2 și evidențiabil în proporții de numai 3% în cazul PGE_1 și de 10% în cazul $PGF_{2\alpha}$ Fenomenele tahifilactice nu sînt o excepție în experiențele de acest gen, dar este interesant

de semnalat că nu se produce o tahifilaxie încrucișată între prostaglandine diferite (93). Această observație este cu atît mai interesantă cu cît ea permite să se facă o analogie între NA și prostaglandine, în baza căreia s-ar putea argumenta existența unor neuroni ,,prostanergici'', la nivelul cărora ar juca rol de mediator chimic primii patru compuși din seriile E și F (PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$) (794). Acest argument s-ar adăuga altor argumente invocate în sprijinul acestui punct de vedere: identificarea acestor prostaglandine și a sistemului enzimatic prostaglandinosintetizant în structurile cerebrale și spinale ale unor numeroase specii animale, existența prostaglandinelor din seria E în procent de 40% în fracțiunea subcelulară care conține dendrite și axoni neuronali, denumită fracțiunea ,,terminații nervoase'' (cele din seria F au o distribuție mai largă) (912) și eliberarea spontană a prostaglandinelor la nivelul cortexului cerebral, la suprafața măduvei spinării, la nivelul cortexului cerebelos și în ventriculii cerebrali, puse în evidență la pisică și cîine (794). Prostaglandinele sînt dealtfel constituenți normali ai lichidului cefalorahidian (1401, 1408). Eliberarea lor de către țesutul nervos se face nu numai prin stimulare nervoasă aferentă (161), ci și ca urmare a acțiunii unor substanțe chimice implicate în transmisia influxului nervos la nivel sinaptic, cum este 5-HT (794). Ritmul eliberării lor depinde de frecvența stimulilor nervoși, ceea ce pledează, de asemenea, pentru intervenția unui mecanism sinaptic în acest proces (161, 1154). Nu se știe însă dacă prostaglandinele se comportă ca mediatori chimici cu acțiune presinaptică sau postsinaptică și nu se știe încă dacă, la nivelul sinapselor presupuse a fi ,,prostanergice'', efectul lor este excitant sau inhibitor (794). Însă prostaglandinele induc adesea fenomene tahifilactice (93, 803), ceea ce permite ca — și sub acest aspect — să se poată face analogie între ele și catecolamine.

Pe de altă parte, există în prezent o evidență experimentală considerabilă care demonstrează că prostaglandinele acționează ca mediatori chimici în unele structuri din zona hipotalamică anterioară preoptică (zona din hipotalamusul anterior cuprinsă între comisura anterioară și chiasma optică), și anume acele structuri în care se află centrii nervoși responsabili de reacția febrilă la substanțe pirogene (512, 1377, 1749). Prostaglandinele, injectate în ventriculii cerebrali sau în structurile nervoase ale acestei zone (1411,

Tabelul 11. **Acțiunea prostaglandinelor asupra excitației spontane a neuronilor din trunchiul cerebral la pisica decerebrată** [modificat după Avanzino și colab. (93)].

Răspuns	PGE_1	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$
Excitație	89 (26%)	19 (28%)	40 (24%)
Inhibiție	9 (3%)	0 (0%)	15 (10%)
Nici un efect	243 (71%)	50 (72%)	100 (66%)
Totalul neuronilor testați	341 (100%)	69 (100%)	155 (100%)

1752) în cantități mici [de exemplu, 5 ng PGE_1 la pisica decerebrată (367)], produc febră. Fenomenul a fost observat în mod curent la pisică (367), iepuri (369, 1749), ovine adulte (222, 662) și numai ocazional la mielul nou-născut (1376, 1377). De asemenea, s-a observat că febra de cauze diverse se însoțește de creșterea nivelurilor de prostaglandine în lichidul cefalorahidian ventricular și cisternal (509, 510, 1355). Aceste constatări au condus la presupunerea că antipireticele acționează prin inhibiția sintezei de prostaglandine (510, 511, 542, 1735). Într-adevăr s-a dovedit că injecția intraperitoneală de paracetamol (4-acetamidofenol) reduce activitatea prostaglandinică a lichidului cefalorahidian și scade febra produsă prin injectarea intraventriculară (cerebrală) de pirogen bacterian (1198). Pînă în prezent, nu s-au putut stabili structuri nervoase în afara zonei hipotalamice anterioare preoptice, cărora să li se poată atribui vreun rol în acțiunea hipertermică a unor prostaglandine (1377, 1749, 1752). Nu este exclus ca, așa cum sugerează rezultatele unor experiențe efectuate pe iepuri, centrul (centrii) termoregulator(i) sensibil(i) la acțiunea prostaglandinelor să se afle în locul din această zonă care este sensibil și la acțiunea componentei pirogene leucocitare (1458). În hipotalamus există și zone, destul de limitate, sensibile la acțiunea NA și 5-HT, responsabile de modificarea temperaturii organismului sub acțiunea acestor amine (368, 1377). De asemenea, există în hipotalamus zone sensibile la diverse substanțe pirogene bacteriene [de exemplu, pirogenul din *Shigella abortus equi* (1377) sau *Shigella dysenteriae* (511)]. Aceste zone sînt sensibile la acțiunea PGE_1 și PGE_2, dar numai la cîine

(511), pisică (367, 539, 1200), şobolan (1752) şi iepure (1750). [La acest din urmă animal a fost detectată în creier şi perfuzatul ventriculilor cerebrali numai PGE_2, nu şi PGE_1 (41, 780) şi, de aceea, unii cercetători (511) contestă rolul PGE_1 ca mediator al răspunsului febril la substanţe pirogene.] La iepure (1392) şi mielul nou-născut (368, 1377), s-a observat însă o disociaţie între zonele sensibile la PGE_1 şi PGE_2 (795). O semnificaţie deosebită pare a avea faptul că, deşi la oaia adultă injecţiile intraventriculare de PGE_1, PGE_2 şi într-o mai mică măsură, de $PGF_{1\alpha}$ şi $PGF_{2\alpha}$ sînt urmate de creşterea temperaturii organismului (222, 722), la mieii nou-născuţi nici injecţiile intraventriculare, nici injecţiile intratisulare hipotalamo-preoptice de PGE_1 şi PGE_2 nu au acest efect (1376, 1377), deşi ei răspund prin modificări termice la injecţia intraventriculară de NA şi 5-HT (233) şi injecţia intrahipotalamică de NA (1377). Aceste constatări au ridicat următoarele explicaţii alternative: fie că la nou-născuţi febra se poate produce fără implicarea centrală a prostaglandinelor (1376, 1377, 1751) şi, în acest caz, ar fi foarte greu de lămurit mecanismul prin care combat febra antipiretice de felul salicilaţilor şi al paracetamolului (1200, 1735) ori al AAS şi al IM, care sînt considerate ca inhibitori ai sintezei de prostaglandine, fie că teoria potrivit căreia prostaglandinele reprezintă „mediatorul final" al procesului termogenetic (369, 388, 389, 1231) este susceptibilă de o amplă reconsiderare, fie — în sfîrşit — că mecanismul de acţiune al agenţilor antipiretici menţionaţi se află, de fapt, în afara conceptului actual privitor la acest mecanism. Opţiunea între aceste alternative este cu atît mai dificilă, cu cît mieii nou-născuţi s-au dovedit a răspunde prin pusee febrile la administrarea intravenoasă de pirogen bacterian (endotoxină bacteriană), care se remit după administrare intravenoasă de salicilat (300 mg) (1377), dar nu răspund prin hipertermie atunci cînd agentul pirogen se injectează direct în hipotalamus, deşi la animalele adulte din diverse specii, inclusiv ovinele, hipotalamusul este foarte sensibil la aplicarea directă de endotoxină bacteriană chiar în cantităţi mici (366, 1230, 1427, 1758). Însă nici mecanismul de acţiune al endotoxinelor bacteriene injectate direct în hipotalamus nu este cunoscut. Deşi ele ar putea acţiona prin eliberarea locală de prostaglandine, acestea nu par a juca totdeauna un rol în reacţia febrilă.

În acest caz, ar putea fi incriminat efectul direct al endotoxinelor bacteriene asupra neuronilor din hipotalamus iar reacţia febrilă s-ar putea produce pe calea unui mecanism colinergic (257). Însă, dacă această eventualitate, adică aceea a unei acţiuni endotoxinice directe, ar fi reală, efectul lor ar trebui să aibă loc imediat şi nu după o perioadă de latenţă, care — de obicei — este de aproximativ 60 minute (1377). Mai verosimilă pare opinia potrivit căreia leucocitele polimorfonucleare care infiltrează zona injecţiei intrahipotalamice de pirogen bacterian [fapt, dealtfel, demonstrat (366)] generează un pirogen endogen, care, la rîndul său, acţionează asupra neuronilor implicaţi în răspunsul hipertermic al organismului (1230).

Probabil însă că mecanismul prin care se produce creşterea temperaturii şi a nivelului prostaglandinelor în lichidul cefalorahidian sub acţiunea unei substanţe pirogene nu este identic atunci cînd căile de administrare a acesteia sînt diferite. De exemplu, dacă un pirogen bacterian este injectat intravenos, el nu poate acţiona imediat, direct, asupra zonei hipotalamice anterioare preoptice, ci mai curînd el acţionează direct asupra leucocitelor circulante, care eliberează un agent pirogen, iar acesta, la rîndul lui, acţionînd direct asupra acestei zone sau stimulînd sinteza de prostaglandine în acest loc, declanşează reacţia febrilă (478). Dimpotrivă, dacă un pirogen bacterian se injectează în lichidul cefalorahidian (ventriculii cerebrali, *cisterna magna* sau oricare alt loc al spaţiului subarahnoidian), nu se obţine o reacţie febrilă care să imite exact pe aceea din bolile infecţioase (cum se întîmplă după administrarea lui intravenoasă), ci mai curînd se obţine o reacţie febrilă care imită foarte bine pe aceea urmînd injectării PGE_1 în lichidul cefalorahidian sau în substanţa nervoasă hipotalamică: stupoare, stare catatonică şi febră (dar de intensitate mică) (791, 1200). Exceptînd circumstanţele în care o conformaţie anatomică particulară (de exemplu, la pisică nu există *foramina* lui Luschka) creează (şi explică) diferenţele în rezultatele experimentale privitoare la efectele prostaglandinelor, catecolaminelor, indolalchilaminelor şi ale substanţelor pirogene, bacteriene şi leucocitare, aplicate local la nivelul sistemului nervos central sau introduse în structurile sale pe alte căi, punctul de vedere de mai sus dă răspunsuri la o serie de probleme altfel greu de explicat (dacă nu inexplicabile). De pildă,

de ce creşterea concentraţiilor de prostaglandine în lichidul cefalorahidian se produce mai rapid după injectarea intracisternală a unei substanţe pirogene decît se produce după injectarea ei intravenoasă sau de ce, în probe de lichid cefalorahidian prelevate succesiv, nivelul iniţial ridicat de PGE_1 scade progresiv de la prima probă la ultima probă în primul caz şi se menţine la nivelul iniţial sau chiar creşte progresiv de la prima probă la ultima probă în cel de-al doilea caz (478).

În legătură cu implicaţiile prostaglandinelor în termoreglare este interesant de semnalat, de asemenea, că PGE_1 (20 µg), administrată intravenos, aboleşte imediat frisonul provocat frecvent de pentobarbital la pisică şi de uretan la puiul de găină (805). Frisonul (tremorul) se manifestă în aceste cazuri în cursul remisiunii efectului anestezic. La puiul de găină, PGE_1 este eficace şi atunci cînd se injectează intraventricular sau după aplicarea ei directă pe suprafaţa creierului, dar la pisică nici una dintre aceste ultime modalităţi de administrare nu s-a dovedit eficace (795). PGE_1 (1 mg/kg) nu previne şi nu aboleşte tremorul indus de oxotremorină la şoarece (795). Asupra mecanismului acţiunii antitremor a PGE_1 opiniile sînt divergente. Pe baza datelor care evidenţiază efectul PGE_1 asupra centrilor hipotalamici ai termoreglării, se consideră că ea aboleşte frisonul pe această cale (1199). Nu există însă o evidenţă directă în acest sens. Nici rezultatele perfuziei de PGE_1 (20 µg/ml) în sensul dinspre ventriculul cerebral lateral spre *cisterna magna*, nici acelea ale aplicării locale a PGE_1 (10—100 µg/ml) pe cortexul cerebral, nici acelea ale injectării ei în arterele carotide sau vertebrale la pisică nu justifică însă ipoteza unui mecanism central al acţiunii antitremor a PGE_1 (1113). Un mecanism muscular este, de asemenea, puţin probabil, pentru că injectarea PGE_1 în sîngele aferent al muşchiului *gastrocnemius* (injecţie intraarterială) produce numai o inhibiţie întîrziată a frisonului, similară ca intensitate şi durată aceleia observate după administrarea ei intravenoasă. Există însă unele date care sugerează că efectul antitremor al PGE_1 este un efect secundar, efectul primar constînd din modificări ale debitului sanguin cutanat induse de PGE_1 (1113).

Sistemul nervos periferic

Efecte asupra terminațiilor nervoase motorii și a joncțiunii neuromusculare

Ramwell și colab. (1409) au raportat că PGE_1 este eliberată de mușchiul diafragmatic izolat de șobolan în cursul stimulării nervului frenic și că eliberarea PGE_1 în această circumstanță nu este afectată în nici un fel de (+)-tubocurarină și fizostigmină. Dat fiind că s-a obținut un efect similar prin adăugare de NA în baia de organe (fără stimularea concomitentă a nervului frenic), s-a explicat efectul obținut prin stimularea acestui nerv ca fiind produs de stimularea fibrelor sale adrenergice (1409). Ulterior, Laity (1004) a demonstrat că în aceeași circumstanță experimentală se eliberează și PGE_2, dar în proporție mult mai mică (10%) și că efectul rămîne neinfluențat nu numai de (+)-tubocurarină (50 μg/ml), ci și de fenoxibenzamină (10 μg/ml), bretilium (tosilat) (12,5—15 μg/ml) și hemicolinium (100 μg/ml). Este interesant de semnalat că atunci cînd stimularea nervului frenic se face în prezența (+)-tubocurarinei sau a hemicoliniumului, nu se produce contracția tetanică a mușchiului în cursul stimulării nervului frenic (deci, în aceste cazuri are loc o disociație între contracția musculară și eliberarea prostaglandinelor) (1004). Aceste observații arată că: (1) eliberarea de prostaglandine în mușchiul striat nu este consecința contracției musculare (ea se produce și atunci cînd contracția musculară este blocată de (+)-tubocurarină și hemicolinium; (2) eliberarea de prostaglandine de către mușchiul diafragmatic nu este nici consecința stimulării fibrelor adrenergice din nervul frenic (altfel ar fi trebuit să fie blocată de tosilatul de bretilium și fenoxibenzamină), nici consecința stimulării fibrelor colinergice din acest nerv (altfel ar fi trebuit să fie blocată de hemicolinium) și (3) eliberarea de prostaglandine din mușchiul scheletic este un fenomen complex, care poate avea ca *primum movens* nu numai stimularea nervoasă, ci o multitudine de alte forme de stimulare [fenoxibenzamina s-a dovedit a produce eliberarea de prostaglandine din mușchiul diafragmatic izolat chiar și în absența stimulării nervului frenic (1004)]. Indiferent de mecanismul eliberării lor, prostaglandinele (cele din seria E în mod cert) influențează contracția musculară

indusă de stimularea nervoasă, așa cum demonstrează constatarea că PGE_1, injectată intraarterial în doze mari (20—30 μg) în mușchiul *gastrocnemius* la pisică, reduce în mod evident contracțiile sale produse prin stimularea nervului motor corespunzător (655) și constatarea că, pe mușchiul *gastrocnemius* denervat cronic, contracțiile provocate de injecția intraarterială de ACh sînt diminuate considerabil după o singură injecție de PGE_1, cu toate că efectele stimulării electrice directe a mușchiului nu sînt deloc afectate (655). S-ar putea spune că în țesutul muscular striat și, probabil, în multe alte țesuturi (dacă nu în toate țesuturile), formarea și eliberarea prostaglandinelor au loc atunci cînd membranele sînt activate, indiferent de mecanismul activării lor (stimulare adrenergică sau stimulare colinergică, mecanism presinaptic sau mecanism postsinaptic) și nu este exclus ca în acest caz originea acestor compuși să se afle nu numai în structura musculară și structura nervoasă corespunzătoare, ci și în alte structuri (de exemplu, lipocitul și mastocitul) aferente structurii musculare respective.

Efecte asupra inervației vegetative

Concluzia de mai sus este în oarecare concordanță cu o serie amplă de informații obținute din experiențe cu mușchi neted din ileum de cobai, cu toate că aceste informații diferă într-o anumită măsură de acelea obținute din experiențe pe mușchiul diafragmatic și mușchiul *gastrocnemius*. Astfel, inhibitori ai sintetazei prostaglandinice, ca AAS și IM, s-au dovedit a bloca *in vitro* contracțiile mușchiului neted ileal induse prin stimularea electrică a plexului său nervos (475—478). Acest efect este ireversibil [de fapt, ireversibilitarea lui nu este absolut completă (475)], ceea ce este în concordanță cu ireversibilitatea inhibiției acestei enzime sub acțiunea acestor inhibitori (977, 978, 1583), dar adaosul unor concentrații foarte mici de PGE_1 (2 ng/ml) și, într-o măsură mai mică, de PGE_2 îl anulează (476, 478). În această privință, prostaglandinele din seriile A, B și F sînt total inactive (475). Dat fiind că nervul vag este nervul excitomotor al mușchiului neted ileal, aceste observații au fost interpretate ca dovada faptului că prostaglandinele sînt esențiale pentru

ca transmisia colinergică să poată avea loc în acest mușchi, ele acționînd ca un modulator al eliberării ACh. Cifric, această concluzie este exprimată în tabelul 12 în care sînt inserate date privind DE_{50} ale unor inhibitori ai sintetazei prostaglandinice pentru blocarea contracțiilor mușchiului neted ileal induse prin excitație electrică a plexului său nervos și date privind K_i ale acestor inhibitori. Din acest tabel apare clar că între cei doi parametri există o corelație aproape perfectă, în ciuda unei foarte mari variabilități în activitatea lor inhibitorie. Fiecare dintre acești inhibitori produce o blocare mai mult sau mai puțin ireversibilă a contracțiilor mușchiului ileal, în funcție de intensitatea efectului lui asupra sintetazei prostaglandinice (977). Este interesant de menționat că rezultatele obținute cu IM *in vivo* la cobai (administrare orală sau intramusculară, 2 × 25 mg/kg/zi, timp de 3 zile) prezintă o remarcabilă similitudine cu rezultatele obținute pe preparatele de mușchi ileal de cobai tratate *in vitro* cu acest inhibitor (475).

Tabelul 12. **Relația dintre eficacitatea unor inhibitori ai sintetazei prostaglandinice în blocarea contracțiilor mușchiului neted ileal de cobai induse prin stimulare electrică nervoasă și eficacitatea lor în producerea inhibiției acestei enzime** [după Ku și Vasvary (977)].

Inhibitor	DE_{50} Blocarea contracțiilor	K_i Sintetaza prostaglandinică
IM	$1{,}3 \times 10^{-6}$ M	$6{,}5 \times 10^{-6}$
ETA	$4{,}0 \times 10^{-6}$ M	$4{,}9 \times 10^{-6}$
Fenilbutazonă	$70{,}0 \times 10^{-6}$ M	$98{,}0 \times 10^{-6}$
AAS	$700{,}0 \times 10^{-6}$ M	$5800{,}0 \times 10^{-6}$

În privința mecanismelor de acțiune ale substanțelor care pot realiza blocarea contracțiilor mușchiului neted ileal induse prin stimulare electrică nervoasă, trebuie spus că cele mai importante dintre aceste mecanisme sînt: (1) inhibiția eliberării ACh, (2) blocarea conducerii axonice a influxului nervos, (3) inhibiția receptorilor ACh, (4) stabilizarea membranică extrajoncțională și (5) alte efecte extrajoncționale (de exemplu, efecte la nivelul reticulului sarcoplasmic). O evidență experimentală consi-

derabilă atestă faptul că atît IM, cît și acidul eicosatetrainoic au un mecanism de acțiune presinaptic, care implică, cel mai probabil, inhibiția eliberării ACh. Astfel, IM poate produce blocarea contracțiilor musculare fără ca aceasta să fie influențată în mod semnificativ de ACh (efectul nu este anulat de concentrații mari de ACh, acest fapt fiind foarte sugestiv pentru o blocare presinaptică a transmisiei influxului nervos). Mai mult, s-a observat că, în cazul unei concentrații de IM mult crescute peste 16 μg/ml, răspunsurile la ACh pot fi, de asemenea, blocate, efect considerat a se produce prin mecanismele (4) și/sau (5) cu implicarea posibilă a unei inhibiții a fixării Ca^{2+}, care are loc totdeauna atunci cînd mușchiul neted este expus unor concentrații de IM mai mari de 10^{-4} M (1262). În schimb, blocarea contracțiilor musculare prin IM este anulată de fizostigmină și este interesant că, la grade echivalente de blocare a acestora, efectul fizostigminei de anulare a blocării este identic cu acela al morfinei. Fizostigmina nu are însă nici un efect asupra blocării acestor contracții induse de clorpromazină (475). Cum este bine stabilit că morfina acționează în această circumstanță prin inhibiția eliberării de ACh (1327, 1539), aceste observații arată că IM și morfina sînt echipotente în diminuarea eliberării de ACh și că efectul clorpromazinei de inhibiție a contracției musculare are un mecanism mult mai puțin specific decît acela al IM și morfinei. Se știe că, de fapt, fizostigmina, care este un puternic inhibitor al colinesterazelor, este nu numai antagonistul IM și al morfinei, ci al oricărei substanțe care blochează transmisia influxului nervos printr-un mecanism de inhibiție a eliberării de ACh (511). Cît privește PGE_1, s-a constatat că, deși este foarte eficientă în anularea inhibiției contracțiilor mușchiului neted intestinal induse de IM, ea nu este în stare să anuleze blocarea contracțiilor acestui mușchi produsă de atropină, ceea ce înseamnă că, în acest caz, PGE_1 nu acționează asupra receptorilor ACh prin mărirea sensibilității lor la mediatorul chimic specific, așa cum s-a constatat că se întîmplă în cazul altor țesuturi. Această concluzie derivă și din faptul că PGE_1 s-a dovedit a nu modifica semnificativ nici curba doză-răspuns, nici curba durată-răspuns (la ACh) a mușchiului neted intestinal. Creșterea amplitudinii contracțiilor acestui mușchi atropinizat, care apare sub acțiunea PGE_1, este mică (sub 30% față de

Tabelul 13. **Dozele „prag" hipotensoare ale PGE_1, PGA_1, PGA_2 și 19-OHA_1 eficace în perfuzie intravenoasă la cîine și pisică (ng/kg/min) și injecție intravenoasă la iepure (ng/kg)** [după Horton și Jones (797)].

Specia	PGE_1	PGA_1	PGA_2	19-OHA_1
Pisică	180	45	8	250
Cîine	440	370	110	—
Iepure	1000	6300	—	—

valorile de control), neconsistentă și, în mod cert, mult mai puțin importantă decît aceea care se produce cînd PGE_1 acționează asupra mușchiului neted intestinal aflat sub acțiunea inhibitorilor sintetazei prostaglandinice. În sfîrșit, pentru a completa seria de informații privind locul și mecanismul acțiunii prostaglandinelor la nivelul mușchiului neted intestinal, trebuie menționat că IM deprimă eliberarea ACh în repaus și numai ocazional are o astfel de acțiune asupra ei în cursul stimulării plexului nervos. Acest efect a fost evidențiat atît pe ileumul intact de cobai (238), cît și pe mușchiul ileal longitudinal izolat provenind de la același animal (511). IM în concentrație care produce o inhibiție a contracțiilor acestuia în proporție de aproximativ 80% deprimă eliberarea ACh în aproximativ aceeași proporție (75%) (511, 663, 872), efectul fiind anulat de PGE_2 (663, 872). La fel ca și în cazul inhibitorilor sintetazei prostaglandinice, contracțiile mușchiului neted intestinal produse prin stimulare electrică nervoasă în condiții standard sînt blocate și de inhibitori ai receptorului prostaglandinic, de felul unui derivat al hidrazidei benzoxazepinei (1503) sau al substanței ECI-148 (556). PGE_1 anulează acest efect, indiferent de intensitatea stimulilor electrici. Locul de acțiune al acestor compuși pare a fi presinaptic. Această presupunere se bazează pe faptul că blocarea contracțiilor mușchiului neted intestinal sub acțiunea lor are loc fără afectarea concomitentă semnificativă a acțiunii ACh exogene. Totuși, spre deosebire de IM și de acidul eicosatetrainoic, acești compuși prezintă o acțiune anti-ACh semnificativă la concentrații numai cu puțin mai mari decît acelea necesare pentru a produce o blocare de aproximativ 70% a contracțiilor mușchiului neted intestinal, iar atunci cînd acțiunea anti-ACh devine

manifestă, anularea de către PGE_1 a blocării contracțiilor musculare induse de inhibitorii receptorului ACh este incompletă, ceea ce arată că acțiunea acestora nu este strict specifică. CI_{50} a acestor inhibitori este, practic, egală (10^{-5} M) (511).

Se știe de foarte mult timp că PGE_1 și PGE_2 sînt eliberate de diverse țesuturi ca răspuns la stimularea adrenergică (415, 420, 578, 736) și că, în același timp, ele inhibă răspunsurile a numeroase țesuturi la stimulare nervoasă (719, 733, 873, 1090, 1116, 1117). În cursul ultimilor ani, s-au acumulat observații care arată că prostaglandinele și endoperoxizii prostaglandinici pot influența neurotransmisia adrenergică atît la nivel prejoncțional, cît și la nivel postjoncțional (667, 729—731, 733, 847, 1477, 1618, 1633, 1640, 1815). Astfel, conform unor observații prilejuite de experiențe pe organe care răspund la stimulul adrenergic prin contracție (inimă, splină, vase deferente) (721, 725, 726, 729, 733, 736, 1635), ca și pe organe care răspund la acest stimul prin relaxare (stomac, intestin) (1, 728, 871, 1167, 1342, 1549), PGE_1 și PGE_2 operează asupra neurotransmisiei adrenergice prin inhibiția eliberării de NA la nivelul terminațiilor nervoase sau, mai precis, printr-un mecanism de *feed-back* negativ și modulează, pe această cale, răspunsul efectorului la impulsul nervos (719, 722, 1537, 1618, 1814). [Efectul inhibitor al PGE_1 și PGE_2 se extinde și la β-hidroxilaza dopaminei (96, 720, 1809).] Acest mecanism nu pare a fi însă implicat în influența pe care o au alte prostaglandine asupra neurotransmisiei adrenergice. Astfel, s-a raportat că, spre deosebire de PGE_1 și PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ amplifică răspunsul vascular la stimulii nervoși adrenergici (10). (Asupra acestui fapt se va reveni mai jos.)

Însă, cu toate că există o considerabilă evidență experimentală *in vitro* care arată că unele prostaglandine acționează ca modulatori ai eliberării NA din terminațiile nervoase, există numai puține date furnizate de experiențe *in vivo* privitoare la această acțiune. Aceste date au fost obținute mai ales din experiențe în care au fost folosiți inhibitori ai sintetazei prostaglandinice. Astfel, s-a constatat că IM crește în mod substanțial presiunea sanguină arterială la iepure și că la șobolan el mărește excreția urinară de NA (69, 420, 867, 1628), ceea ce constituie o indicație indirectă, dar semnificativă, în sprijinul acestui me-

canism. Indicații ceva mai directe au fost obținute prin determinarea efectului IM asupra *turnover*-ului NA în diferite țesuturi la șobolan (553, 730). Astfel, s-a constatat că după tratament cu IM (5 mg/kg/zi × 2½ zile) la șobolan *turnover*-ul NA* crește cu 36% în miocard, cu 35% în splină, cu 32% în glanda submandibulară și cu 4—17% în două tipuri diferite de țesut adipos (730). Într-o largă serie de organe provenind de la specii animale diverse, anume splină, inimă, rinichi, artere, vase deferente, oviduct, prostaglandinele s-au dovedit a inhiba eliberarea NA consecutivă excitației nervoase simpatice, iar inhibitorii sintetazei prostaglandinice, inclusiv IM, s-au dovedit a avea un efect invers (731). Prin analogie cu aceste observații, asertiunea potrivit căreia IM produce creșterile mai sus menționate ale *turnover*-ului NA în țesuturile de șobolan prin interceptarea unui mecanism de *feed-back* negativ, mediat de prostaglandine, al eliberării NA pe impuls nervos, devine foarte verosimilă.

În ceea ce privește endoperoxizii prostaglandinici (PGG_2 și PGH_2), care în anumite sisteme morfofuncționale cu bogată inervație adrenergică (în special, musculatura netedă vasculară și cea bronșică) sînt mai activi decît prostaglandinele „clasice" (673, 689), testarea pentru evaluarea efectelor lor asupra neurotransmisiei adrenergice (efectuată pe vase deferente de cobai) a arătat că, în mod paradoxal, în concentrații de 10 ng/ml, ei sînt mult mai puțin eficienți decît PGE_2 în inhibarea eliberării NA induse de stimularea electrică nervoasă. La aceeași concentrație, PGD_2 este, practic, inactivă, dar produce un efect de aceeași intensitate ca și acela al PGE_2, dacă se folosește o concentrație de 1000 ori mai mare (10 µg/ml, față de 10 ng/ml) (fig. 40). Este însă greu de delimitat efectul PGG_2 și acela al PGH_2 de efectul PGE_2, dat fiind că acești endoperoxizi prostaglandinici se transformă foarte rapid în PGE_2 [s-a observat că preincubarea lor timp de 20 minute la 37°C mărește în mod semnificativ acțiunea lor inhibitorie asupra eliberării NA în vasele deferente de cobai (730)].

Ceea ce a fost descris în detaliu mai sus privitor la eliberarea NA din terminațiile nervoase constituie doar unul dintre cele două mecanisme ale reglării locale, de tip *feed-*

---

*Calculat după formula kC_0, unde k este constanta pentru rata fracționată a *turnover*-ului, iar C_0 este nivelul de *steady state* a NA (378).

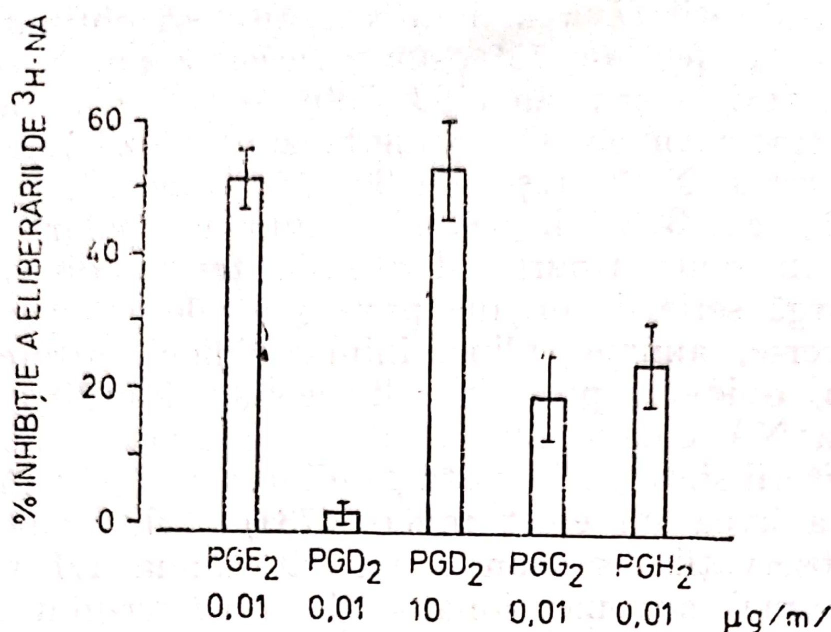


Fig. 40. Vase deferente de cobai superfuzate și preincubate cu (^{3}H)—NA. Efectele inhibitorii ale PGE_2, PGD_2, PGG_2 și PGH_2 asupra eliberării de (^{3}H)—NA induse prin stimulare nervoasă transmurală (10 Hz, 300 impulsuri, 1 ms, voltaj supramaximal). Valori medii ± E.S.M. [după Hedqvist (730)].

-back, a acestui proces și anume acela în care intervin prostaglandinele. El constă, așadar, în eliberarea de PGE_1 și PGE_2 din anumite componente celulare, ca urmare a stimulării nervoase simpatice. La rîndul lor, aceste prostaglandine inhibă eliberarea NA pe impuls nervos. Acest mecanism a fost numit mecanism de *feed-back* PGE-dependent (716, 719, 796, 1814). Cel de-al doilea mecanism nu reclamă intervenția vreunei prostaglandine din seria E și a fost numit mecanism de *feed-back* PGE-independent (494, 506, 507, 660, 941, 1013, 1614—1617). Pe scurt, acest al doilea mecanism cuprinde următoarea secvență de fenomene: substanțe simpatomimetice, inclusiv NA, deprimă secreția de mediator chimic adrenergic, iar substanțe α-adrenolitice o măresc prin acțiune directă asupra α-adrenoreceptorilor. Acționînd asupra acestor receptori, NA eliberată *per se* mediază un mecanism de control, de tip *feed-back*, al eliberării sale. Una din problemele de fond pe care le-a ridicat descrierea acestor două mecanisme de *feed-back* a fost aceea de a se stabili dacă, din punct de vedere funcțional, ele sînt independente unul față de celălalt sau se constituie într-unul și același mecanism, implicînd simultan NA, α-adrenoreceptorii și prostaglandinele. Pen-

tru elucidarea acestei probleme, s-a recurs la utilizarea unor substanţe stimulante ale α-adrenoreceptorilor (oximetazolina) şi/sau substanţe blocante ale acestor receptori (fentolamina) în experienţe în care sinteza de prostaglandine a fost, în prealabil, blocată cu IM. Astfel, IM [care chiar în doze mici (0,5—2,0 mg/kg/zi) s-a dovedit a mări excreţia urinară de NA la şobolan, probabil prin inhibiţia sintezei de prostaglandine (867)], s-a dovedit, de asemenea, în stare să abolească „producţia" de prostaglandine a inimii izolate de iepure în cursul stimulării nervoase simpatice (318). Însă, nici perfuzia concomitentă, nici pretratamentul asociat cu perfuzia concomitentă de IM nu pot influenţa răspunsul nervilor simpatici la oximetazolină şi fentolamină (1618, 1631), ceea ce sugerează că prostaglandinele nu sînt implicate într-o măsură majoră nici în inhibiţia eliberării NA, consecutivă stimulării adrenergice sau acţiunii substanţelor simpatomimetice, nici în facilitarea ei produsă de agenţi α-adrenolitici. Pe de altă parte, s-a constatat că „supraproducţia" de NA în inima izolată de iepure (fenomen produs prin stimulare electrică simpatică) creşte, dacă sinteza de prostaglandine a fost în prealabil blocată (318). Aceste observaţii sînt concordante cu ipoteza potrivit căreia prostaglandinele mediază un mecanism de *feed-back* negativ al eliberării NA, distinct de mecanismul de *feed-back* al eliberării ei în care sînt participanţi numai NA şi receptorii α-adrenergici. Cele două mecanisme par a evolua paralel, dat fiind că fentolamina s-a dovedit a amplifica eliberarea NA mai mult decît o face IM şi se pare că mecanismul de *feed-back* al controlului eliberării NA PGE-independent este mai eficient în reglarea eliberării NA, aşa cum reiese din rezultatele a numeroase experienţe pe ţesuturi diverse (414, 1501, 1618). Nu este însă exclus ca substanţe α-adrenolitice să mărească eliberarea NA prin prevenirea eliberării prostaglandinelor (719). În acest caz, α-adrenoreceptorii ar fi implicaţi în ambele tipuri de mecanisme de control local al eliberării NA, iar secvenţele etapelor acestor două mecanisme paralele ar fi următoarele: (1) mecanismul de *feed-back* negativ PGE-dependent = = eliberarea NA → stimularea α-adrenoreceptorilor → eliberarea prostaglandinelor → acţiunea prostaglandinelor asupra terminaţiilor nervoase → inhibiţia eliberării NA; (2) mecanismul de *feed-back* negativ PGE-independent = eliberarea NA → stimularea α-adrenoreceptorilor → inhibiţia

eliberării NA. Așadar, α-adrenoreceptorii sînt implicați atît în mecanismul de *feed-back* negativ PGE-independent, cît și în cel PGE-dependent (683, 1618, 1639). Observații rezultînd din experiențe *in vitro* pe mușchi scheletic de vițel (545, 1641), miocard de iepure (318, 868, 1501, 1814), splină de pisică (716), iepure (445) și cîine (414), vase deferente de cobai (845, 1637) și vase sanguine de cobai (1477) și om (1640) au evidențiat existența ambelor tipuri de mecanisme în aceeași structură anatomică. De asemenea, unele studii *in vivo* demonstrează aceste mecanisme de control al eliberării NA (729). Trebuie însă subliniat faptul că există diferențe cantitative considerabile între neuronii adrenergici ai diverselor țesuturi cu privire la importanța relativă a acestor mecanisme de control. De exemplu, în timp ce în miocardul de iepure și în vasele deferente de cobai mecanismul de *feed-back* negativ PGE-independent este dominant (1435, 1448), în vasele sanguine de om aceste mecanisme par a avea importanță egală (1448). Explicația acestei diferențe pare a fi faptul că, datorită deosebirilor micromorfologice în organizarea joncțiunilor neuroefectoare, concentrația perineuronală a NA în vasele sanguine este considerabil mai mică decît în vasele deferente și miocard (809, 845, 1633). Generalizînd, s-ar putea spune că, în timp ce α-adrenoreceptorii care mediază controlul PGE-independent al eliberării NA sînt sensibili (și răspund efectiv) la concentrații destul de scăzute de NA (ceea ce face ca ei să poată fi activați la o distanță considerabilă de sursa principală de NA), eliberarea de prostaglandine implicată în mecanismul de control al secreției NA este aproape exclusiv mediată de α-adrenoreceptori joncționali, cu prag înalt, localizați probabil în arii mai restrînse și mai apropiate de sursele primare de NA, foarte probabil în spațiile sinaptice, unde concentrația locală, de vîrf, a NA atinge niveluri foarte ridicate (845, 1633). Cu alte cuvinte, s-ar putea spune că mecanismul de control PGE-dependent al eliberării NA este declanșat, în special, de α-adrenoreceptorii „joncționali“, cu prag înalt (1641), pe cînd cel PGE-independent poate fi declanșat, cel puțin în mod echivalent, de α-adrenoreceptorii „extrajoncționali“, cu prag scăzut (683, 1641). În sfîrșit, s-ar putea spune că exemplele menționate mai sus în legătură cu diferențele dintre mecanismele de control al eliberării NA pot ilustra nu numai diferențe între țesuturi

diverse, ci și diferențe între specii de animale. Astfel, s-a raportat recent că PGE_1 și PGE_2 produc un efect inhibitor asupra joncțiunii neuroefectoare adrenergice din vascularizația renală și mezenterică la iepure, în timp ce la șobolan ele facilitează neurotransmisia în nervii adrenergici ai acelorași zone și că inhibiția sintetazei prostaglandinice facilitează transmisia adrenergică în primul caz și o inhibă în cel de-al doilea caz (1116, 1117).

Eforturile de a stabili existența unui mecanism similar de *feed-back* în segmentul parasimpatic al sistemului nervos vegetativ nu au dat rezultatele scontate (1815), deși premise concrete ale unei astfel de presupuneri există: eliberarea de ACh este influențată de prostaglandine exogene din seria E, iar stimularea nervului vag declanșează eliberarea de prostaglandine din această serie. (Observația pare a fi însă validă numai pentru inimă, nu și pentru alte organe.) Totuși, inhibiția sintezei de prostaglandine s-a dovedit a nu afecta răspunsul mecanic al inimii de iepure la stimularea nervului vag (1815), ceea ce poate însemna că eliberarea de ACh rămîne neschimbată în acest caz. Constatarea ar putea fi explicată prin aceea că, în comparație cu NA, ACh este un stimulator slab al sintezei de prostaglandine din seria E și că, după stimulare parasimpatică, cantitatea de mediator chimic este insuficientă pentru declanșarea sintezei de prostaglandine, ceea ce îndreptățește ideea că efectul lor asupra eliberării ACh are mai curînd o semnificație farmacologică decît una fiziologică.

Spre deosebire de PGE_1, PGE_2 și endoperoxizii prostaglandinici, $PGF_{2\alpha}$ s-a dovedit a facilita neurotransmisia adrenergică. Ea produce vasoconstricție periferică la cîine, acest efect fiind abolit prin denervarea prealabilă a vaselor sanguine (451). De asemenea, ea produce vasoconstricție reflexă în zona plantară și în mușchiul *gracilis* și creșterea răspunsurilor presoare la stimularea nervoasă în artera tibială și ramurile ei terminale, fără a afecta răspunsurile lor la NA (250). La aceste dovezi în sprijinul facilitării transmisiei influxului nervos în nervii adrenergici de către $PGF_{2\alpha}$ (care, logic, ar putea fi socotite și ca dovezi indirecte privind creșterea concomitentă a eliberării NA la nivelul terminațiilor nervoase respective), se adaugă observații mai concludente obținute *in vitro* pe rinichiul de iepure. Astfel, s-a constatat că stimularea nervoasă renală provoacă creșterea rezistenței vasculare intrarenale și a concentrației

NA în perfuzatul efluent și că administrarea $PGF_{2\alpha}$ în perfuzatul afluent amplifică răspunsul vascular renal la stimulare nervoasă (efectul este dependent de doză), fără a influența „producția" renală de NA, atunci cînd doza de $PGF_{2\alpha}$ este mică (0,1 μg/ml), dar deprimînd-o considerabil atunci cînd doza de $PGF_{2\alpha}$ este mare (1,0 μg/ml). Este cert că inhibiția eliberării NA în rinichi în acest caz nu este secundară vasoconstricției, pentru că ea se menține și după administrare de fenoxibenzamină (1 μg/ml), despre care se știe că abolește răspunsurile vasoconstrictoare. Rezultate similare au fost obținute și în experiențe pe vase deferente de cobai. Astfel, $PGF_{2\alpha}$ (0,05—0,50 μg/ml) s-a dovedit a amplifica răspunsul contractil al acestora și a deprima eliberarea de NA consecutivă stimulării nervoase transmurale, fenoxibenzamina fiind incapabilă să înlăture efectul inhibitor al $PGF_{2\alpha}$, care pare a acționa la nivel prejoncțional (730). Vasoconstricția ca răspuns la acțiunea $PGF_{2\alpha}$ a fost evidențiată și în pancreasul de șobolan (667, 1514) și de cîine (593) și este interesant că PGE_2 are un efect similar asupra vascularizației pancreatice la șobolan (PGE_1 induce un răspuns bifazic, constituit de o vasoconstricție inițială și o ușoară vasodilatație consecutivă acesteia) (fig. 41). Efectul vasoconstrictor al $PGF_{2\alpha}$ și PGE_2, evidențiat în acest organ, pare a se datora unei acțiuni directe a lor asupra mușchiului neted vascular mai curînd decît eliberării NA sau stimulării α-adrenoreceptorilor, dat fiind că nici simpatectomia chimică realizată cu 6-hidroxidopamină, nici blocarea acestor receptori cu fenoxibenzamină nu modifică efectul vasoconstrictor al acestor prostaglandine. [În ceea ce privește $PGF_{2\alpha}$, au fost raportate și date contradictorii asupra acestui efect (1514).] Pe lîngă efectul lor direct asupra mușchiului neted vascular din pancreasul de șobolan, aceste prostaglandine influențează, de asemenea, răspunsurile vasoconstrictoare la stimularea adrenergică în pancreasul perfuzat *in situ* la același animal: PGE_1 reduce aceste răspunsuri chiar atunci cînd se folosesc doze care nu influențează presiunea bazală de perfuzie, în timp ce PGE_2 deprimă aceste răspunsuri numai atunci cînd se folosesc doze care măresc presiunea bazală de perfuzie (667). În splina de cîine, PGE_2 [care a fost identificată în sîngele efluent după stimulare nervoasă splenică (415)], nu are decît efecte nesemnificative asupra mușchiului neted vascular și capsular splenic sau asupra răspunsu-

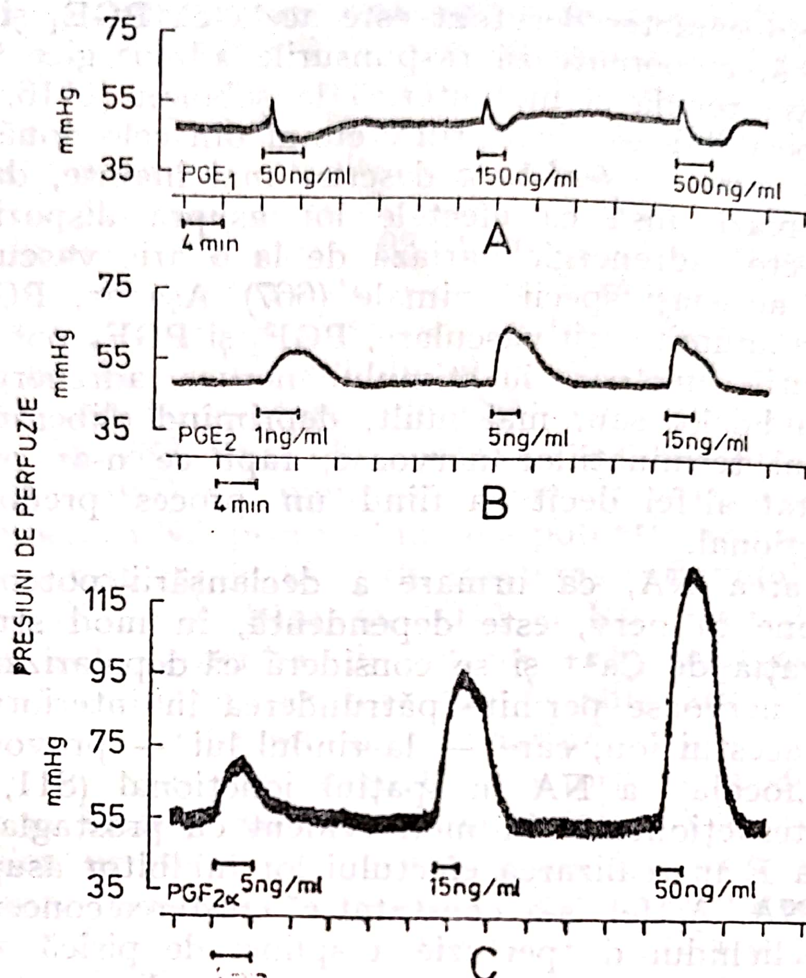


Fig. 41. Efectele PGE_1 (A), PGE_2 (B) şi $PGF_{2\alpha}$ (C) asupra presiunii bazale de perfuzie în pancreasul izolat de şobolan. Fiecare traseu reprezintă răspunsuri ale unor preparate diferite [după Hamamdžič şi Malik (667)].

rilor acestora la catecolamine, atunci cînd ea este injectată în artera splenică (416), în timp ce $PGF_{2\alpha}$ [care este, de asemenea, eliberată din splină prin stimulare nervoasă splenică (578)] potenţează contracţia splenică indusă prin stimulare nervoasă, dar nu influenţează deloc contracţia splenică provocată de NA exogenă (417). În schimb, în splina de pisică, PGE_2 s-a dovedit a deprima considerabil răspunsul vasomotor şi capsular splenic la stimulare nervoasă splenică şi a reduce, de asemenea în mod considerabil, eliberarea de NA în această circumstanţă (716—718, 721), ceea ce sugerează că PGE_2 eliberată în zona postsinaptică în urma stimulării nervoase (1154) acţionează în zona presinaptică pentru a reduce cantitatea de mediator chimic eliberată ca răspuns la stimularea nervoasă prelungită. Un fapt interesant de semnalat tocmai pentru

că are un caracter derutant este acela că PGE_1 și PGE_2 nu inhibă, ci potențează răspunsurile adrenergice în vascularizația renală și mezenterică la șobolan (1116, 1117), fapt imposibil de explicat prin vreunul din cele două tipuri de mecanisme de *feed-back* descrise mai înainte, dar care demonstrează însă că efectele lor asupra dispozitivului neuroefector adrenergic variază de la o arie vasculară la alta ale aceleiași specii animale (667). Așadar, $PGF_{2\alpha}$ și, numai în anumite arii vasculare, PGE_1 și PGE_2 pot facilita răspunsurile efectoare la stimulul nervos adrenergic, nemodificînd deloc sau, mai mult, deprimînd eliberarea NA la nivelul terminațiilor nervoase, fapt ce n-ar putea fi interpretat altfel decît ca fiind un proces predominant postjoncțional.

Eliberarea NA, ca urmare a declanșării potențialului de acțiune în nerv, este dependentă, în mod strict, de concentrația de Ca^{2+} și se consideră că depolarizarea terminației nervoase permite pătrunderea în interiorul axonului a acestui ion, care — la rîndul lui — provoacă expulzia ,,focală" a NA în spațiul joncțional (811, 1560). Ca^{2+} interacționează în mod evident cu prostaglandinele din seria E în realizarea efectului lor inhibitor asupra eliberării NA. Astfel, s-a constatat că creșterea concentrației Ca^{2+} în lichidul de perfuzie a splinei de pisică abolește acțiunea inhibitoare a acestor prostaglandine asupra eliberării NA și restaurează ritmul normal al acestui proces (719). Aceeași interacțiune a fost semnalată și în experiențe pe vase deferente de cobai, la care s-a constatat că efectul inhibitor al prostaglandinelor din seria E asupra eliberării NA crește progresiv, pe măsura scăderii concentrației Ca^{2+} în mediul ambiant (723, 727, 1630, 1634). Este foarte interesant de notat că eliberarea NA indusă de tiramină, care este un proces independent de prezența Ca^{2+}, nu este afectată de prostaglandinele din această serie (719). De asemenea, este de remarcat că în prezența TEA sau a Rb^+ (ionii de tetraetilamoniu și de rubidiu sînt considerați a crește influxul de Ca^{2+} în fibra nervoasă în cursul potențialului de acțiune), efectul inhibitor al PGE_2 asupra eliberării NA este semnificativ redus în vasele deferente de cobai (729, 732). Această observație este total concordantă cu creșterea considerabilă a eliberării evocate a NA în splina de pisică sub acțiunea acestor ioni (940, 1686). Este posibil ca acest ultim fenomen să aibă semnificația unei eliberări crescute

a NA pe impuls nervos mai curînd decît semnificația unei dispoziții modificate a NA după eliberarea ei, dat fiind că efectele TEA și Rb^+ se mențin după blocarea mecanismelor de captare a NA (729). În legătură cu aceasta, este de subliniat că acțiunea inhibitorie a PGE_2 asupra eliberării NA pe impuls nervos este diminuată prin creșterea frecvenței impulsurilor (552, 723, 1636) și că scurtarea intervalului dintre acestea este o cauză a rămînerii unor concentrații mai mari de Ca^{2+} în structurile implicate în eliberarea NA la nivelul axonului (916). Mai mult, s-a raportat că PGE_1 inhibă captarea de Ca^{2+} de către membranele celulare (18, 288, 947, 1405), ceea ce a determinat pe unii cercetători (947) s-o numească „ionofor de calciu". Creșterea eliberării NA prin prelungirea potențialului de acțiune în nerv a fost explicată prin creșterea influxului de Ca^{2+} în axon (811, 914, 915), iar TEA și Rb^+ s-au dovedit a prelungi acest potențial de acțiune (106, 963), astfel încît efectul stimulant al acestora asupra eliberării evocate de NA poate fi corelat foarte bine cu acțiunea asupra influxului de Ca^{2+}. O explicație alternativă cu privire la efectul stimulant al TEA și Rb^+ asupra eliberării NA la nivelul terminațiilor nervoase este aceea a lui Kirpekar și colab. (940), care incriminează în acest efect capacitatea acestor substanțe de a inactiva canalele de K^+ (917) și presupun că efluxul de K^+ indus de potențialul de acțiune în nerv controlează eliberarea NA prin modularea influxului de Ca^{2+} în axon. Nu există însă decît puține date referitoare la faptul că TEA și Rb^+ interacționează cu PGE_2 la nivelul canalelor de K^+, iar cele care există nu sînt suficient de convingătoare. Astfel, în experiențele lui Kirpekar și colab. (940) atît concentrația de TEA de 1 mM, cît și concentrația de TEA de 10 mM s-au dovedit a produce un efect similar asupra eliberării NA (creștere maximă), un efect identic fiind obținut și de Hedqvist (729) în prezența a 2 mM de TEA. Este de presupus că aceasta indică o inactivare completă a canalelor de K^+, așa cum se întîmplă și în cazul nervilor colinergici (757, 917). Pe de altă parte, s-a constatat că PGE_2 inhibă în mod remarcabil eliberarea NA indusă de K^+ (1632). Prin urmare, efectul TEA și al Rb^+ asupra inhibiției eliberării NA produse de PGE_2, la fel ca și efectul creșterii duratei impulsului nervos asupra acestui proces, pare a-și găsi cea mai bună explicație într-o acțiune a acestor ioni asupra permeabilității

membranei celulare pentru Ca^{2+}, acţiune care ar permite intrarea unor mari cantităţi de Ca^{2+} în axon (729). Astfel fiind privite lucrurile, s-a presupus că TEA şi Rb^{+}, ca şi creşterea duratei impulsului nervos, ar putea contracara efectul inhibitor al PGE_2 secundar eliberării crescute a NA pe impuls nervos. Această posibilitate a fost însă exclusă de constatarea că fenoxibenzamina, care induce o „supraproducţie" de NA de acelaşi ordin ca aceea indusă de oricare dintre substanţele mai sus menţionate, nu poate anula sau preveni efectul inhibitor al PGE_2, ci, dimpotrivă, îl potenţează (fig. 42) şi că efectul ei potenţator asupra eliberării NA provocate de stimularea nervoasă se menţine după blocarea mecanismelor de captare a NA (de exemplu, cu desipramină sau normetanefrină), ceea ce ar avea, cu multă probabilitate, semnificaţia unei eliberări crescute de NA pe impuls nervos prin blocarea α-adrenoreceptorilor prejoncţionali (494, 508, 723, 726, 1617, 1636). Creşterea răspunsului la acţiunea inhibitorie a PGE_2 după blocarea α-adrenoreceptorilor pune sub semnul întrebării unele opinii în această problemă. Astfel, Stjärne (1638) este de părere că α-adrenoreceptorii prejoncţionali controlează eliberarea NA prin

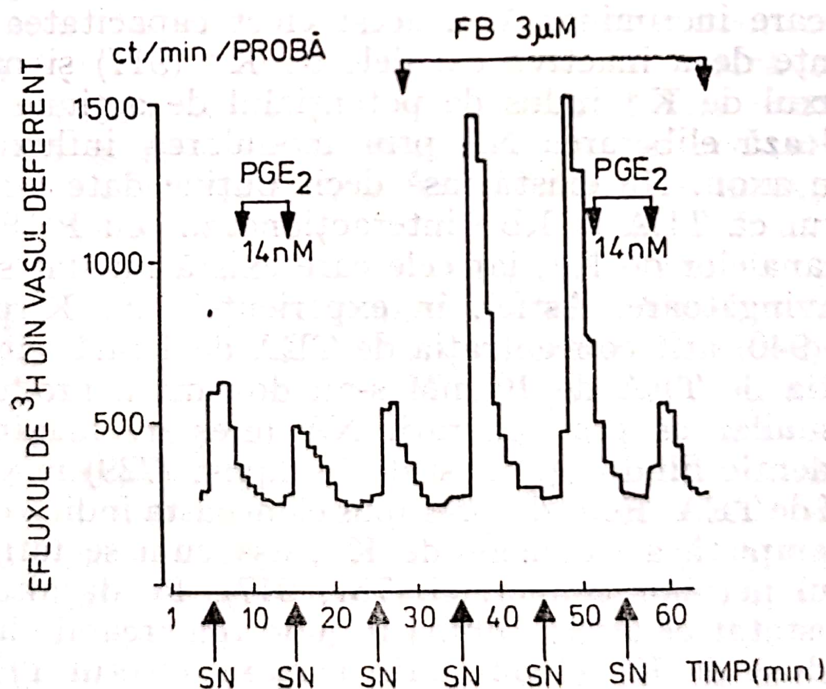


Fig. 42. Vas deferent de cobai perfuzat continuu, încărcat cu (^{3}H)—NA. Efectul PGE_2 asupra eliberării (^{3}H)—NA prin stimulare nervoasă (SN) transmurală (5 Hz, 1 ms, 450 impulsuri) înainte şi după tratament cu fenoxibenzamină (FB) [după Hedqvist (729)].

restricția disponibilității de Ca^{2+} extracelular pentru mecanismul secretor, dar, dacă aceasta ar fi realitatea, inhibiția α-adrenoreceptorilor prin fenoxibenzamină, care este, logic, echivalentă cu creșterea concentrației ambiante de Ca^{2+}, ar trebui să contracareze acțiunea inhibitorie a PGE_2 și nu să producă — așa cum s-a arătat mai sus — un efect opus. Alt aspect al acestui fenomen este acela că inhibitorii sintezei prostaglandinelor s-au dovedit a amplifica efectul inhibitor al PGE_2 asupra eliberării NA (552, 726) și că fenoxibenzamina este, de fapt, capabilă să inhibe eliberarea de prostaglandine indusă de stimularea nervilor simpatici (414). Totuși, o astfel de acțiune nu poate explica sensibilitatea crescută la PGE_2 în prezența fenoxibenzaminei, de îndată ce, așa cum demonstrează unele date recente (729), ea se menține după blocarea prin IM a formării locale de prostaglandine. Însă, indiferent dacă este mărită concentrația ambiantă de Ca^{2+} sau frecvența impulsurilor nervoase ori este prelungită durata acestora sau sînt administrate TEA și Rb^{+}, are loc o depresiune a acțiunii inhibitorii a PGE_2 asupra eliminării evocate de NA din celulă, iar numitorul comun al tuturor acestor tratamente diferite nu pare a fi altceva decît disponibilitatea crescută de Ca^{2+} la nivelul structurilor axonice active responsabile de eliberarea NA. Prin urmare, este foarte probabil ca prostaglandinele seriei E să intervină în procesul de eliberare a NA prin împiedicarea Ca^{2+} de a ajunge la aceste structuri.

Depolarizarea nervilor adrenergici ai epifizei de șobolan, provocată de K^{+} sau ouabaină în experiențe *in vitro*, are ca urmare o creștere remarcabilă a concentrației de GMPc [O'Dea și Zatz, cit. (96)]. Răspunsul GMPc în acest caz se produce printr-o acțiune presinaptică, este stereospecific (față de NA) și este dependent de doza de Ca^{2+}. Substanțele blocante ale α-adrenoreceptorilor s-au dovedit în stare să blocheze și stimularea GMPc în epifiza de șobolan care are loc în aceste circumstanțe. Nu este stabilit dacă creșterea GMPc în terminațiile nervoase adrenergice produse prin stimulare nervoasă sau prin NA se înscrie în cele două tipuri de mecanisme de control al eliminării NA din celulă, descrise mai înainte și dacă ea se află în vreo relație cu prostaglandinele din seria E.

Aceeași incertitudine domnește deocamdată și în problema relației dintre prostaglandine și secreția medulosupra-

renaliană de catecolamine. Eliberarea de prostaglandine la nivelul glandei suprarenale este considerată a fi un răspuns la o acțiune colinergică și se însoțește de secreție de catecolamine. Relația dintre aceste două procese este însă discutabilă (1154), dat fiind că (1) nicotina provoacă hipersecreție de catecolamine din medulara suprarenalei fără o eliberare concomitentă de prostaglandine (790), (2) după administrare intraarterială (în medulosuprarenală) la pisică, nici PGE_1, nici $PGF_{2\alpha}$ nu provoacă eliberarea de catecolamine și (3) la cîine, secreția de catecolamine, evidențiabilă după administrarea de PGE_1, este abolită prin secționarea măduvei spinării (922).

În legătură cu efectele prostaglandinelor din seria E asupra inervației periferice trebuie semnalat, de asemenea, că recent au fost prezentate date în sprijinul unei ipoteze, potrivit căreia ele ar fi responsabile de așa-numita *rebound contraction* consecutivă stimulării nervilor inhibitori neadrenergici și necolinergici („nervi purinergici") (263, 871).

În sfîrșit, așa cum reiese din experiențe cu PGE_1, prostaglandinele acestei serii nu par a avea o acțiune detectabilă asupra transmisiei sinaptice în ganglionul cervical superior (921), ceea ce, în accepția a numeroși cercetători (416, 1154, 1426, 1623, 1624), exclude posibilitatea ca ele să joace rolul unui mediator chimic veritabil la nivelul sinapselor periferice.

Efecte asupra terminațiilor nervoase senzitive

În studii foarte vechi (790), s-a arătat că terminațiile nervoase senzitive din pielea umană nu sînt impresionate de PGE_1 decît dacă se folosesc concentrații foarte mari (100 μg/ml), cu toate că alte substanțe care, ca și PGE_1, au acțiune stimulantă asupra mușchiului neted, cum sînt 5-HT și bradikinina, provoacă o senzație dureroasă atunci cînd sînt aplicate pe suprafața unei vezicule cutanate deschise la om. Precursorii prostaglandinelor, AA și acidul (di)homo-γ-linolenic, sînt doar cu puțin mai activi decît PGE_1 în acest test (802).

De asemenea, s-a observat că stimularea antidromică a nervului trigemen produce mioză de lungă durată și vasodilatație în anexele globului ocular, ambele efecte avînd loc și după pretratament cu atropină (795). În legătură cu

această mioză, este interesant de reamintit că substanța farmacologic activă din extractul apos de iris de iepure, pe care Ambache (37–39) a numit-o irină, care la puțin timp după descrierea ei pentru prima dată a fost omologată cu un hidroxiacid din creier (40) și care produce deopotrivă contracția mușchiului ciliar și a mușchiului neted intestinal, este, de fapt, un amestec de diferite prostaglandine, în special PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ (74, 1733, 1781), dintre care unele (PGE_1 și PGE_2) s-au dovedit a avea efecte remarcabile asupra ochiului (mioză, hiperemie, creșterea presiunii intraoculare, creșterea concentrației proteinei plasmoide din umoarea apoasă), atunci cînd sînt injectate chiar în doze mici (0,01–0,10 μg) în camera anterioară (135, 1250, 1780, 1782). De asemenea, este interesant de semnalat că mioza produsă la pisică după injectarea intraoculară de PGE_1 și PGE_2 este rezistentă la atropină și ezerină (1669), ceea ce face plauzibilă presupunerea că prostaglandinele ar putea fi responsabile de efectele stimulării antidromice a nervului trigemen (795). Datele privitoare la efectele *in vivo* ale prostaglandinelor asupra pupilei sînt, într-o anumită măsură, contradictorii (probabil în funcție de specia animală, doza de prostaglandine și modul de administrare), dar este neîndoielnic faptul că ele joacă un rol important în fiziologia și patologia ochiului, dat fiind că (1) numeroase experiențe la animale au arătat că stimuli mecanici (350) sau alți stimuli chimici decît prostaglandinele (1326) pot provoca aceleași modificări la nivel ocular ca și ele, (2) prostaglandinele sînt constituenți normali ai umorii apoase (1669), iar concentrația lor crește în această umoare la bolnavii cu uveită acută anterioară (465) și (3) experiențe pe iris bovin izolat, aton (1383) și pe iris izolat de iepure (1669) au arătat că PGE_2 contribuie la menținerea tonusului mușchiului său. Cercetări recente ale lui Takats (1669) au arătat că PGE_2 este de cinci ori mai activă decît ACh în producerea contracției sfincterului pupilar la iepure și au făcut *in vitro* demonstrația faptului că ea nu acționează asupra receptorilor colinergici [fapt sugerat, dealtfel, și de observații mai vechi *in vivo* (40)], iar cercetări, de asemenea recente, ale lui Neufeld și Page (1249) confirmă și în cazul irisului ipoteza mecanismului de *feed-back* negativ de reglare a transmisiei neuromusculare adrenergice (719, 724).

Într-o corelație evidentă cu această ipoteză este și presupunerea că PGE_1 ar acționa asupra receptorilor din re-

giunea sinusului carotidian (acțiune pe seama căreia este pus efectul ei hipotensor) (889). Această presupunere este foarte verosimilă, dat fiind că răspunsul hipotensor la PGE_1, injectată în artera carotidă comună, poate fi prevenit sau anulat prin secționarea nervului sinusal (795).

Sistemul cardiovascular

Efecte asupra funcțiilor miocardului

Unele prostaglandine din seria E (PGE_1 și PGE_2) afectează funcțiile miocardului, fie direct, fie indirect, prin intermediul inervației sale autonome. Efectele lor asupra miocardului par a fi determinate de specia animală (180, 183, 493, 737, 1756); există însă opinii conform cărora nu toate diferențele semnalate în această privință între specii sînt reale, ele fiind explicabile mai curînd prin diferențe de condiții experimentale (1677). La cobai și broască, PGE_1 s-a dovedit a stimula contractilitatea miocardului (180, 1202), în timp ce la șobolan un astfel de efect este mai evident pentru $PGF_{1\alpha}$ (1756) decît pentru PGE_1 (180, 1756). PGE_1 nu pare a influența în mod direct contractilitatea miocardului la pisică (180) și iepure (1775). Asupra miocardului canin, PGE_1 exercită, de asemenea, o acțiune inotropă pozitivă, direct, atît în condiție normală, cît și sub anestezie generală (1240) sau pe preparate inimă-plămîn (913). Acest efect este prevenit sau anulat prin tratament cu substanțe β-adrenoblocante (cu toate că efectul hipotensor persistă) (1154), ceea ce înseamnă că la cîine sistemul nervos autonom al miocardului este implicat în producerea efectului PGE_1 asupra contractilității lui (150). La iepure (737) și cobai (120, 820), acțiunea principală a PGE_1 și PGE_2 asupra inimii pare a fi inhibiția automatismului, ca urmare a inhibiției eliberării mediatorului chimic (735, 1501). În experiențe pe miocard atrial de cobai, s-a constatat că aceste prostaglandine au un efect deprimant asupra β-receptorilor adrenergici cardiaci (120, 183), un efect care n-a fost confirmat în alte experiențe pe miocard atrial provenind de la aceeași specie (820) și nici n-a fost evidențiat în miocardul altor specii (de exemplu, la iepure)



(737). Mai mult, s-a raportat că PGE_1 nu influențează efectele hemodinamice ale NA la cîini vagotomizați (1240), în timp ce PGE_2 deprimă efectul cronotrop pozitiv al izoprenalinei și amplifică performanța miocardică realizată de acest agent simpatomimetic în inima canină *in situ* (1525). Aceste observații, ca și alte observații experimentale [pe șobolani, cobai, pisici și cîini (548, 550, 1186, 1856)] și observații clinice (1123), au condus la concluzia că prostaglandinele endogene și precursorii lor ar putea constitui un grup important de factori antiaritmici cardiaci fiziologici. Recent, Endoh (493) a demonstrat însă că PGE_1 (1—1000 ng), administrată intraarterial în mușchiul papilar al unui preparat mușchi papilar-nodul sinusal de inimă canină, perfuzat cu sînge, produce o creștere, dependentă de doză, a tensiunii mușchiului papilar și a raportului dT/dt al acestui mușchi. Acest efect s-a dovedit a nu fi inhibat de agenți blocanți ai β-adrenoreceptorilor (pindolol). Injectată în nodulul sinusal, PGE_1 (3—300 ng) nu este însă în stare să modifice ritmul contracțiilor mușchiului papilar în acest preparat. La concentrații sanguine de $4{,}4 \cdot 10^{-9}$ pînă la $1{,}7 \cdot 10^{-7}$ M, PGE_1 s-a dovedit a potența răspunsurile inotrope pozitive la NA, ca și răspunsurile la Ca^{2+}. Influența PGE_1 asupra efectului inotrop pozitiv al stimulării nervoase perivasculare pare a avea însă o semnificație ambiguă : PGE_1 potențează acest efect în majoritatea cazurilor, dar îl reduce în aproximativ o treime dintre ele. În același timp, PGE_1 în concentrații similare acelora din sînge s-a dovedit a deprima răspunsurile cronotrope pozitive la NA și dopamină. Pe de altă parte, la cîinele anesteziat s-a constatat, de asemenea, că PGE_1 are o acțiune cronotropă pozitivă, care urmează totdeauna unei hipotensiuni arteriale, acest efect fiind inhibat de agenți blocanți ai transmisiei nervoase ganglionare ori rezerpină (297) sau propranolol (1240). Cum injectată direct în nodulul sinusal, PGE_1 nu induce un răspuns cronotrop (493), înseamnă că efectul cronotrop pozitiv evidențiat după administrarea ei intravenoasă nu este un efect direct, ci un răspuns reflex, provocat de scăderea tensiunii arteriale. Este interesant de subliniat că efectele PGE_1 asupra inimii canine izolate, perfuzată cu sînge, sînt comparabile cu efectele ei asupra inimii *in situ* la cîinele anesteziat, după blocarea sistemului nervos autonom al acesteia (297, 1240). Din aceste observații reiese că PGE_1 acționează diferențiat

asupra miocardului și asupra sistemului său excitoconductor: nu induce răspuns cronotrop și, mai mult, deprimă răspunsul cronotrop pozitiv la NA și dopamină, dar induce răspuns inotrop pozitiv și potențează răspunsul inotrop pozitiv la NA (493). Aceste observații pot fi foarte bine corelate cu unele dintre observațiile prilejuite de experiențe pe miocardul atrial de cobai (120, 183) și pe inima canină *in situ* (1525).

Așa cum se poate vedea din prezentarea de mai sus, ca dealtfel și din alte date (549, 570, 1059, 1709, 1755, 1757) care au fost menționate ocazional mai înainte, observațiile privitoare la efectele prostaglandinelor din seria E asupra contractilității miocardului sînt, într-o anumită măsură, controversate, iar cele privitoare la efectele lor asupra excitabilității lui sînt discutabile într-o măsură și mai mare. Explicația acestei situații trebuie căutată în diversitatea și complexitatea influențelor care se exercită asupra acestor efecte *in vivo* (influențe hemodinamice, vasculare, nervoase, biochimice etc.), care pot fi particulare pentru o specie sau alta și care pot modifica nu numai intensitatea, ci și sensul efectelor prostaglandinelor. De aceea considerăm a fi interesant de cunoscut răspunsul celulei miocardice la prostaglandine în afara acestor influențe, fapt posibil de a fi evidențiat prin studiul acțiunii acestor compuși asupra celulelor miocardice izolate, în cultură (1788). În această circumstanță, s-a demonstrat pe celule miocardice de șobolan că atît PGE_1, cît și $PGF_{2\alpha}$ (în concentrații mai mari de $2 \cdot 10^{-8}$ M și, respectiv, $2 \cdot 10^{-7}$ M) măresc ritmul „pulsațiilor" spontane ale celulelor, acest efect fiind dependent de doză (pînă la $2 \cdot 10^{-4}$ M). Mai mult, s-a constatat că (1) PGE_1, care în experiențe pe inima de șobolan *in situ* s-a dovedit a fi mai eficace decît $PGF_{1\alpha}$ (180, 1756), produce o creștere remarcabilă a contractilității acelorași celule miocardice în cultură, chiar mai intensă decît acțiunea inotropă pozitivă a $PGF_{2\alpha}$; (2) tratamentul celulelor cu *L*-propranolol sau chiar cu *D*-propranolol ($2 \cdot 10^{-5}$ M, concentrație care inhibă efectul inotrop pozitiv al A în concentrație de $3 \cdot 10^{-7}$ M) previne sau diminuează efectul cronotrop pozitiv al PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ și (3) PGE_1 ($1 \cdot 10^{-6}$ M) este capabilă să restaureze în 45% din cazuri funcția cronotropă a acestor celule, blocată prin K^+ (1788). Aceste constatări arată că, prin acțiune directă asupra celulei miocardice în cultură, prostaglandinele din seriile

E și F desfășoară efecte inotrop și cronotrop pozitive. Blocarea efectelor lor prin tratament cu propranolol în această împrejurare ar putea fi explicată printr-o acțiune anestezică locală (1709, 1788) și, în acest context, este interesant de reamintit că efectele PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ asupra miocardului atrial de cobai și pisică nu au putut fi abolite de substanțe blocante ale β-adrenoreceptorilor, ca pindololul ($5 \cdot 10^{-7}$ M) sau propranololul ($6 \cdot 10^{-7}$ M) (493, 920, 1667), fapt care, sub aspectul semnificației, este mai cert decît observația corespunzătoare pe celula miocardică izolată în cultură. Acest fapt sugerează că acțiunea prostaglandinelor din seriile E și F asupra miocardului nu implică în mod obligatoriu sistemul miocardic al β-adrenoreceptorilor. (Observația potrivit căreia celulele miocardice în cultură recentă, care sînt insensibile la acțiunea A, sînt, de asemenea, insensibile la acțiunea PGE_1 nu poate fi considerată ca un contraargument irefutabil la această deducție, deoarece numeroase tipuri de receptori ai membranelor acestor celule suferă în mod cert injurii din cauza tratamentului indispensabil cu tripsină la care sînt supuse celulele destinate a fi cultivate.) În ceea ce privește capacitatea PGE_1 de a restaura „pulsația" spontană a celulelor miocardice în cultură după „stopul" indus cu K^+, explicația cea mai verosimilă a mecanismului ei este activarea sistemului intracelular AC-AMPc-FDE de către această prostaglandină (1585), fapt binecunoscut dealtfel și în cazul altor substanțe cu acțiune inotropă și cronotropă pozitivă (1789, 1793).

În ceea ce privește rolul Ca^{2+} în răspunsul miocardic la prostaglandine, s-a stabilit, pe de o parte, că efectele PGE_1 și $PGF_{1\alpha}$ asupra contractilității miocardice sînt potențate de concentrații scăzute de Ca^{2+} (și concentrații crescute de K^+) (1124, 1359, 1754) și, pe de altă parte, că PGE_1 amplifică efectul inotrop pozitiv al Ca^{2+} (493). De asemenea, s-a raportat că PGE_1 scade conținutul de Na^+ și K^+ din miocardul atrial izolat de șobolan. Concentrații terapeutice de ouabaină ($1 \cdot 10^{-8}$ M) împiedică pierderea de K^+ din miocardul atrial indusă de PGE_1, dar nu afectează capacitatea acesteia de a scădea conținutul lui de Na^+ (1714). În consecință, s-ar putea spune că efectul PGE_1 asupra acțiunilor inotrope pozitive (stimulare nervoasă simpatică, NA) se realizează pe seama mecanismului comun al contracției miocardice, adică pe calea cuplării excitației și

contracției în celula miocardiacă, proces indus de modificarea permeabilității membranei ei pentru Ca^{2+} și K^{+}. Constatarea că PGE_1 are o acțiune stimulatoare asupra mușchiului papilar canin și nu are nici o acțiune asupra nodulului sinusal sprijină acest punct de vedere. Este de semnalat că potențarea răspunsului inotrop pozitiv la NA, stimulare nervoasă simpatică și Ca^{2+} în miocardul canin durează mult timp după încetarea administrării PGE_1, ceea ce este în concordanță cu observațiile făcute pe miometrul de cobăiță (339, 1366), potrivit cărora efectul potențator al PGE_1 asupra răspunsurilor la substanțe spasmogene persistă și după ce agentul a dispărut din țesut, fapt greu de explicat dacă nu s-ar admite că PGE_1 facilitează transportul transmembranic de Ca^{2+} în sens intracelular [probabil, ca urmare a unei acțiuni directe asupra membranei celulei musculare netede, care duce la formarea unui complex liposolubil prostaglandină-Ca^{2+} (464)]. Un mecanism similar pare a opera și în celula miocardică (952, 1202). Așa cum reiese din unele date recente ale lui Mironneau și Grosset (1202), care completează observații mai vechi efectuate pe miocard de broască (180, 1564), PGE_1 mărește amplitudinea și durata potențialului de acțiune cardiac (sînt mărite ambele componente ale contracției, fazică și tonică, în timp ce tensiunea de repaus nu este modificată). Această observație sugerează că efectul inotrop pozitiv al PGE_1 se află în relație fie cu creșterea influxului de Ca^{2+}, care controlează componenta fazică a contracției, fie cu eliberarea de Ca^{2+} din stocurile intracelulare, deoarece această prostaglandină mărește, de asemenea, componenta tonică a contracției înregistrate în absența unor *inward currents*. Ca și inițierea eliberării Ca^{2+} din stocurile intracelulare, componenta tonică a contracției poate fi corelată cu *outward current*-ul (1218, 1701), care este riguros dependent de creșterea intracelulară a concentrației de Ca^{2+} (1694, 1181) și care este, de fapt, amplificat de PGE_1 (1116, 1203).

Pe de altă parte, este de luat în discuție constatarea lui Endoh (493) că răspunsul inotrop pozitiv la stimulare nervoasă perivasculară este redus de către PGE_1 într-o treime din cazuri. Concentrația PGE_1 din sîngele cu care s-a făcut perfuzia miocardului în experiențele care au condus la această observație fiind similară aceleia care s-a dovedit a fi capabilă să blocheze eliberarea NA după stimulare

nervoasă în inima de iepure (737), se poate deduce că PGE_1 produce o reducere a eliberării de NA prin stimulare nervoasă perivasculară, un mecanism descris în detaliu mai înainte.

Efecte asupra vasomotricității

Administrarea intravenoasă de PGE_1 la cîine și pisică (158, 179, 797, 1038, 1240, 1806) este urmată nu numai de stimularea contractilității miocardului și, implicit, de creșterea debitului cardiac (774, 1040), ci și de scăderea presiunii sanguine. PGE_1 produce hipotensiune arterială, de asemenea, la iepure (799), cobai (179) și șobolan (774, 1708) cînd este administrată intravenos, iar injectarea ei în sîngele afluent (injecție intraarterială) al unor arii vasculare importante, ca acelea depinzînd de artera carotidă, artera brahială, arterele coronare, arterele pulmonare și arterele renale la cîine (1156, 1240) și artera femurală la cîine (1240), pisică (180, 797) și iepure (124, 1775) diminuează rezistența vasculară în aceste arii. La pisică, efectul vasodilatator cel mai puternic al PGE_1 se manifestă la nivelul vaselor subcutanate și musculare (799). Cum scăderea rezistenței vasculare sub acțiunea PGE_1 în aceste arii s-a dovedit a nu fi afectată de atropină, *méthysergide*, propranolol și tripelenamină (1240, 1269, 1569, 1708) și a fi amplificată de substanțe ganglioplegice și rezerpină (297), s-a considerat că efectul hipotensor al PGE_1 se datorește mai curînd unei acțiuni directe vasodilatatoare a ei asupra musculaturii netede din aceste arii vasculare decît unei inhibiții a tonusului vasoconstrictor simpatic (36, 297, 797, 1236, 1237, 1652). Ulterior, s-a demonstrat însă că prostaglandinele din seria E pot influența reglarea circulației sanguine prin potențarea sau inhibarea răspunsului vasoconstrictor la stimuli simpatici (722, 873). Aceste prostaglandine s-au dovedit a acționa fie ca agenți facilitanți, fie ca agenți depresori (în funcție de specia animală și de țesut) asupra răspunsului vasoconstrictor la A, NA, AT II și vasopresină în diverse arii vasculare (624—626, 774, 788, 870, 873, 877, 1185, 1708, 1807, 1857), ceea ce a făcut pe unii cercetători (774) să emită părerea că efectul vascular al PGE_1 nu este specific. Mai mult, s-a raportat că inhibiția

sintezei de prostaglandine induse de IM la iepure produce o creştere a presiunii sanguine sistemice (1019, 1089). Această observaţie pare a arăta că prostaglandinele endogene influenţează circulaţia sanguină prin menţinerea unui uşor grad de vasodilataţie în patul vascular sistemic (fapt valabil, probabil, nu numai pentru această specie animală). Această stare vasomotorie poate reprezenta, foarte bine, efectul integrat, rezultanta, unor efecte de acelaşi sens, însă diferite ca intensitate, sau chiar rezultanta unor efecte opuse ale prostaglandinelor endogene asupra reactivităţii vasculare la stimuli de altă natură în diversele zone ale patului vascular (792, 1730). În determinarea acestei rezultante, modificarea reactivităţii muşchiului neted vascular faţă de aceşti stimuli pare a fi un element foarte important, dat fiind că, pe de o parte, PGE_1 s-a dovedit a deprima reactivitatea lui la AT II într-o măsură mult mai mare decît la NA şi, pe de altă parte, nici agenţii blocanţi ai α-adrenoreceptorilor, nici agenţii blocanţi ai β-adrenoreceptorilor nu modifică acţiunea PGE_1 asupra acestui muşchi (297, 931, 1652, 1708), ceea ce sugerează că ea nu acţionează prin intermediul adrenoreceptorilor vasculari. Această interpretare este în concordanţă cu observaţiile prezentate în amănunt în altă parte privind efectele prostaglandinelor asupra inervaţiei simpatice şi, dacă ea reflectă într-adevăr o realitate fiziologică, atunci s-ar putea spune că prostaglandinele joacă un rol extrem de însemnat în dinamica distribuţiei sanguine în organism în diverse circumstanţe normale şi patologice (1169, 1237, 1738). O astfel de acţiune a prostaglandinelor ar reclama, în primul rînd, ca reactivitatea faţă de NA să difere de la o zonă la alta a patului vascular numai prin sensibilitatea lor faţă de prostaglandine şi, în al doilea rînd, ca inhibiţia sintezei endogene a acestora să fie urmată de modificarea sensibilităţii vasculare la NA (provocată de eliberarea de prostaglandine endogene). Într-o tentativă de a verifica aceste două eventualităţi, Wennmalm (1816) a putut constata că PGE_1 facilitează vasoconstricţia provocată de NA în patul vascular mezenteric şi membrul posterior la iepure şi, de asemenea, că ea potenţează *in vitro* producerea contracţiilor fragmentelor aortice longitudinale provenind de la aceeaşi specie sub acţiunea acestei amine biogene. Acest efect al PGE_1 contrastează cu depresiunea pe care ea o produce în răspunsul vasoconstrictor la NA al arterei prin-

cipale a urechii la iepure, ceea ce confirmă faptul că una şi aceeaşi moleculă prostaglandinică poate desfăşura acţiuni facilitatoare sau inhibitoare asupra răspunsurilor la diverşi agenţi vasopresori, în funcţie de aria vasculară. [Această afirmaţie este justificată şi de alte numeroase observaţii experimentale (722, 793, 833, 898, 1236, 1237, 1263, 1652).] Trebuie notat că, în mod constant, PGE_1 desfăşoară aceste activităţi fără a afecta nivelul bazal al presiunii sanguine, fie în sens inhibitor, fie în sens facilitator. În legătură cu aceste observaţii, este interesant de menţionat, de asemenea, că IM deprimă răspunsurile la NA în patul vascular mezenteric şi membrul posterior la iepure pînă la aproximativ 50% faţă de răspunsurile normale, dar nu influenţează deloc răspunsurile la NA ale arterei principale a urechii şi ale fragmentelor aortice longitudinale la această specie (1816). Efectul IM pare a nu constitui rezultatul său direct asupra sensibilităţii acestor structuri faţă de NA, deoarece concentraţii echimolare de inhibitor s-au dovedit a exercita acţiuni diferite asupra unor arii vasculare diferite. Este mai curînd probabil ca IM să acţioneze indirect, prin intermediul inhibiţiei locale a sintezei prostaglandinelor, fapt posibil cu atît mai mult cu cît s-a constatat că PGE_1 administrată în asociaţie cu NA restaurează complet capacitatea de răspuns presor în patul vascular mezenteric şi în acela al membrului posterior la iepure (1816), ceea ce înseamnă că, în mod normal, în aceste arii vasculare prostaglandinele endogene măresc sensibilitatea muşchiului neted vascular la NA. Lipsa de efect a IM asupra răspunsului la NA al arterei principale a urechii şi al fragmentelor aortice longitudinale de iepure sugerează că în aceste structuri nu are loc formarea de prostaglandine capabile să influenţeze reactivitatea vasculară. Rezultate în sprijinul opiniei că sinteza de prostaglandine endogene este necesară pentru activarea normală a receptorilor adrenergici în patul vascular mezenteric au fost raportate de alţi autori (788, 789) şi în experienţe pe şobolan, la care PGE_2 a permis să se facă observaţii absolut identice cu acelea prezentate mai sus privind PGE_1 la iepure. Mai mult, potrivit părerii acestor cercetători (789), diuretice de felul furosemidului (frusemid) sau al bumetanidului au efecte asemănătoare acelora ale IM asupra răspunsului la NA al ariei vasculare mezenterice, care par a se datora unei blocări a sintezei de prostaglandine endogene.

Prostaglandinele din seria A afectează vasomotricitatea într-o măsură mai mare decît cele din seria E. Astfel, la cîine (160, 1806), pisică, iepure (797) și șobolan (1806), PGA_1 și PGA_2 s-au dovedit a produce scăderi remarcabile de tensiune arterială. În comparație cu PGE_1, PGA_2 este, în medie, de 20 ori mai activă, iar PGA_1 de cinci ori mai activă în producerea hipotensiunii arteriale la pisică (797). Ouabaina reduce efectul hipotensor al acestor prostaglandine (622). Extractul de lichid seminal uman [care conține 19-OHA_1 în proporție de 70% și 19-OHB_1 în proporție de 30% (677, 797)] este un agent hipotensor ceva mai puțin eficace decît PGE_1 atît la cîinele anesteziat cu pentobarbital, cît și la pisica spinalizată, efectul său hipotensor datorindu-se exclusiv 19-OHA_1, dat fiind că 19-OHB_1 *per se* are o activitate hipotensoare cu totul neglijabilă (797). Această constatare arată că efectul hipotensor al prostaglandinelor din seria A nu se pierde în întregime nici chiar prin modificarea structurală de un anumit ordin și o anumită natură a moleculelor lor. Tabelul 13 cuprinde cifre comparative privitoare la dozele hipotensoare minime ale PGE_1, PGA_1, PGA_2 și 19-OHA_1 la cîine, pisică și iepure.

Așadar, prostaglandinele din seriile E și A au un puternic efect vasodilatator la nivelul arteriolelor periferice, ca și la nivelul celor mai multe dintre ariile vasculare viscerale, efect evidențiabil atît *in vitro*, cît și *in vivo* la majoritatea speciilor animale (156, 520, 774, 881, 1029, 1154, 1652, 1751). Excepțiile cunoscute în prezent sînt mucoasa nazală la cîine (833) și om (64, 832) și placenta umană (1771), care răspund la aceste prostaglandine prin vasoconstricție. La om, PGE_1 desfășoară asupra vaselor sanguine ale mucoasei nazale o acțiune de intensitate egală cu aceea a A, dar de o durată considerabil mai lungă (3—12 ore) (64, 832). În general, efectul prostaglandinelor din seria A asupra acestor vase este mai slab decît acela al prostaglandinelor din seria E (1280).

Efectele prostaglandinelor din seriile E și A asupra vasomotricității sînt dependente nu numai de specia animală și țesut, ci și de doză și de calea de administrare. Sub acest aspect, este de semnalat că specia cea mai sensibilă la aceste prostaglandine este cîinele, doza „prag" hipotensoare fiind la acest animal 1 μg/kg (în injecție intravenoasă unică). Pe lîngă scăderea rezistenței vasculare periferice (161, 491, 1240) și, într-o mai mică măsură, a rezistenței vasculare

pulmonare (1240, 1264), PGE_1 pare a produce la cîine și o stază sanguină însemnată în sistemul venei porte (1775).

La om, cu toate că după administrare intravenoasă de PGE_1 frecvența cardiacă, volumul sistolic (și, implicit, debitul cardiac) și consumul miocardic de oxigen cresc (161), efectul clinic cel mai evident este totuși hipotensiunea arterială ; acest intens răspuns vasodilatator la PGE_1 explică simptomatologia provocată de perfuzia de PGE_1 (0,2—0,7 μg/kg/min), și anume hiperemia feței, falsă senzație de hipertermie, cefalee, prăbușirea tensiunii arteriale sistemice, congestia unor organe viscerale (156, 147, 166). Perfuzia de PGE_1 (0,01—1,0 μg/kg/min) în artera brahială sau artera femurală mărește semnificativ debitul sanguin și oxigenarea în sîngele venos al membrului respectiv (161). Ea modifică, de asemenea, permeabilitatea capilară, așa cum demonstrează edemul brahial observat după perfuzia de PGE_1 în artera subclavie la om (156) [după injecție intradermică de PGE_1 la cobai s-a observat același fenomen (1154)]. Se consideră că PGE_1 are și o acțiune inflamatoare locală (790, 1775), ceea ce a condus la presupunerea că acțiunea antiinflamatoare a AAS s-ar datora inhibiției efectelor flogistice ale prostaglandinelor produse de acest agent (353, 1683). PGE_2 și PGA_1 (0,1—0,6 μg/kg/min), administrate intravenos, au efect tahicardizant la om, dar nu modifică presiunea sanguină sistemică (161).

Prostaglandinele din seria F nu au efect vasodilatator asupra arteriolelor, ci au, dimpotrivă, un efect arterioconstrictor, mai ușor evidențiabil la cîine și pisică (450) și, de asemenea, au un puternic efect venoconstrictor, a cărui consecință este creșterea întoarcerii venoase, a presiunii intraatriale drepte, a presiunii arteriale pulmonare și a debitului cardiac (491, 794, 1129, 1154). La om, $PGF_{1\beta}$ și $PGF_{2\alpha}$ au asupra inimii și vaselor sanguine efecte similare acelora ale PGE_2 și PGA_1 (161), dar la femeia gravidă $PGF_{2\alpha}$ pare a avea efecte cardiovasculare ceva mai atenuate (664, 1492).

Cu toate că există o foarte vastă literatură cu privire la efectele prostaglandinelor asupra sistemului cardiovascular, rolul lor în homeostazia circulatorie nu este încă bine definit. Potrivit informațiilor existente în prezent (1154), numeroase date converg în a susține opinia că ele joacă un anumit rol în reglarea debitului sanguin coronarian (1690), renal (1029, 1030, 1223) și pulmonar (794), în con-

tractilitatea miocardului (1690), hipertermia funcţională sau reacţională din inflamaţie (249), vasodilataţia consecutivă stimulării antidromice a nervilor senzitivi sau provocată de reflexe de axon (794), vasodilataţia secundară perfuziei de catecolamine (794) şi vasodilataţia funcţională a glandelor endocrine (la nivelul acestora prostaglandinele ar juca rolul pe care îl joacă kininele la nivelul glandelor exocrine) (249, 987).

Efecte asupra circulaţiei coronariene

Capacitatea PGE_1, PGE_2 şi PGA_1 de a produce coronarodilataţie a fost evidenţiată pe inima izolată de şobolan (1531, 1658, 1756). Asupra vaselor coronare izolate de şobolan, efectul relaxant al PGE_2 şi PGA_1 este similar aceluia al PGE_1, deşi mai puţin marcat. $PGF_{1\alpha}$ nu are, practic, nici un efect asupra lor (1756). La cîine, în condiţiile organismului intact, s-a demonstrat că administrarea PGE_1 măreşte debitul coronarian în aceeaşi măsură în care scade rezistenţa vasculară periferică (236, 768, 1156, 1233, 1271). $PGF_{1\alpha}$ şi $PGF_{2\alpha}$ nu influenţează vasele coronare la această specie, nici *in vitro*, nici *in vivo* sau, mai mult, prezintă în unele împrejurări efecte contrare (235, 768, 1156, 1157, 1233, 1271). Dilatarea vaselor coronare indusă de PGE_1 la cîine este dependentă de doză şi pare a fi consecinţa unei acţiuni directe asupra acestor vase mai curînd decît a unei acţiuni mediate de mecanisme adrenergice, colinergice, histaminergice sau serotoninergice, dat fiind că ea nu este blocată de atropină, propranolol şi difenhidramină (236, 1233, 1271). PGE_1 şi PGE_2 desfăşoară o acţiune coronarodilatatoare mai intensă decît acţiunea lor hipotensoare, diferenţele dintre ele fiind, în acest sens, doar diferenţe cantitative, în contrast cu PGA_1, care chiar în doze liminare produce o hipotensiune mai importantă decît coronarodilataţia (161, 236, 1029, 1597, 1806). Este interesant de semnalat că din punctul de vedere al acţiunii coronarodilatatoare, prostaglandinele se ierarhizează (în ordinea eficacităţii pentru doze egale) în ordinea: $PGE_1 > PGE_2 > PGA_1 > PGF_{1\alpha} > PGF_{2\alpha}$, în timp ce din punctul de vedere al intensităţii acţiunii asupra presiunii arteriale sistemice ierarhia lor (pentru aceleaşi doze şi aceeaşi cale de administrare) este: $PGA_1 > PGE_1 > PGE_2 > PGF_{1\alpha} = PGF_{2\alpha}$

(236). În privința relației dintre structura chimică a prostaglandinelor și acțiunea lor asupra vaselor coronare, aceste observații sînt relevante pentru importanța grupării cetonice de la C_9 al inelului ciclopentanic, pentru că cea mai puternică acțiune coronarodilatatoare este manifestată de PGE_1, unul dintre cei doi compuși menționați mai sus care au o astfel de grupare în această poziție. Substituirea ei cu o grupare hidroxil (cazul $PGF_{1\alpha}$) fără sau cu introducerea unei duble legături la $C_5—C_6$ (cazul $PGF_{2\alpha}$) deprimă aproape total acțiunea coronarodilatatoare a compusului, la fel cum se întîmplă, însă într-o mai mică măsură, dacă se introduce o dublă legătură la $C_{10}—C_{11}$, păstrîndu-se gruparea cetonică de la C_9 (cazul PGA_1) sau dacă, pe lîngă aceste modificări intramoleculare, se introduce o dublă legătură suplimentară la $C_5—C_6$ (cazul PGE_2) (236). La fel ca și adenozina, cunoscut coronarodilatator, care este inhibat de aminofilină (teofilinetilendiamină) (208, 398, 865, 1524), acțiunea coronarodilatatoare a PGE_1 pe inima de iepure, izolată și perfuzată *in vitro*, este inhibată de această substanță (216), efectul fiind cu atît mai evident cu cît doza de PGE_1 și, implicit, coronarodilatația sînt mai mari (tabelul 14), ceea ce sugerează că PGE_1 interferează acele componente ale mecanismului de control al debitului sanguin coronarian în care este implicată și adenozina (216, 398). În legătură cu acest fapt, este interesant de

Tabelul 14. **Creșterea debitului sanguin coronarian indusă de PGE_1 în inima izolată de iepure, perfuzată cu soluție Tyrode conținînd aminofilină (TCA) și fără aminofilină (TFA)** [după Blass și colab. (216)].

Doza de PGE_1 (μg)	Creșterea debitului sanguin coronarian*	
	TFA	TCA
0,25	2,2	2,0
0,5	5,2	3,6
1,0	12,4	5,4
2,5	22,8	15,8
5,0	30,8	17,4

*În fiecare caz, administrarea PGE_1 s-a făcut după cel puțin 20 minute de perfuzie a inimii cu soluție Tyrode pentru a se permite adaptarea inimii la condițiile perfuziei. Creșterile de debit coronarian sînt exprimate prin raportul dintre cuantumul debitului sanguin în ml care a depășit debitul de control (din momentul manifestării efectului pînă în momentul în care debitul revine la 50% din debitul maxim atins) și debitul de control în ml/s.

Tabelul 15. **Conținuturi de prostaglandine în cîteva organe la șobolan** [modificat după Papanicolaou și colab. (1320)]*.

Țesut	PGA determinată ca ng/ml (echivalent PGA_2)	PGE determinată ca ng/ml (echivalent PGE_2)	PGF determinată ca ng/ml (echivalent $PGF_{2\alpha}$)
Medulară renală	86±18	108±16	65±8
Creier	33±6	36±4	51±6
Splină	76±12	81±10	33±11
Ficat	—	25±3	98±10
Plămîn	56±9	88±7	28±10

* Vezi pag. 209.

semnalat că PGE_1 pare a lua parte la procesul de reglare a conținutului miocardic de catecolamine, consecința principală a participării ei la acest proces fiind deprimarea capacității miocardului de a capta A (237). Efectul aminofilinei asupra coronarodilatației induse de PGE_1 pe inima izolată de iepure nu a putut fi reprodus pe inima de cîine perfuzată *in situ* (216).

Efecte asupra circulației pulmonare

Într-o secțiune anterioară s-au prezentat date numeroase în legătură cu această problemă. În consecință, datele prezentate aici constituie numai o completare a datelor prezentate mai înainte și sînt menite a sublinia aspecte particulare ale vasomotricității pulmonare în relație cu acțiunea precursorilor prostaglandinici și a unor prostaglandine.

Asupra circulației pulmonare, precursorii prostaglandinici au efecte opuse acelora pe care ei le au asupra circulației sistemice. Astfel, după administrare intravenoasă, atît AA, cît și ADGL, care produc hipotensiune sistemică la cîine (1453, 1454), induc răspunsuri vasopresoare în circulația pulmonară la aceeași specie *in vivo*, ca și *in vitro* (1822, 1823). Răspunsurile vasculare pulmonare la AA și ADGL par a fi, deci, efecte directe și nu consecința vreunei modificări în ventilația pulmonară sau răspunsuri reflexe consecutive modificării presiunii arteriale sistemice, deoarece ele pot fi evidențiate chiar și în condițiile în care ventilația pulmonară și presiunea arterială sistemică sînt menținute

constante. Răspunsul vasopresor pulmonar la AA este condiționat de doză și este linear pînă la doza de 150 μg/kg. Această observație este validă și pentru ADGL, dar dozele necesare pentru obținerea unor răspunsuri de aceeași intensitate sînt mai mari decît acelea de AA de aproximativ 2,5—5,0 ori (1823). Faptul că efectele vasculare pulmonare ale AA și ADGL sînt blocate complet de administrarea prealabilă a IM (100 μg/kg) constituie o dovadă că acești acizi grași nu sînt agenți vasoactivi direcți și că agenții vasoactivi direcți sînt, de fapt, prostaglandinele derivate din ei. De exemplu, o comparație a rezultatelor privind răspunsurile vasculare pulmonare după administrare de $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$ a arătat că în doze egale (1 μg/kg) ele produc răspunsuri care nu diferă mult între ele (28% față de 42%), o diferență insuficientă pentru a explica diferențele de eficiență ale precursorilor lor (ADGL și, respectiv, AA). Această constatare ridică problema intervenției posibile a RCS, evidențiată în țesutul pulmonar (1315, 1373), a unor substanțe prostaglandinomimetice, așa-numitele *prostaglandin-like substances* (PLS) (unele detalii asupra acestor substanțe pot fi găsite în capitolele precedente), a căror eliberare este, de asemenea, inhibată de unii inhibitori ai sintetazei prostaglandinice (de exemplu, AAS), precum și intervenția endoperoxizilor prostaglandinici. Reamintim că, recent, Needleman și colab. (1246, 1247) au raportat că endoperoxidul prostaglandinic format din ADGL în veziculele seminale de berbec și trombocitele umane are o foarte puternică acțiune aortoconstrictoare și, dat fiind că TXA_2 derivă din endoperoxidul format din AA (688), este de presupus ca el să fie implicat, de asemenea, în răspunsul vasopresor pulmonar la acțiunea acestuia din urmă (1823). În mod cert, acest răspuns nu este un efect nespecific al acizilor grași, pentru că acidul linoleic s-a dovedit a fi, în acest sens, total ineficace. De asemenea, este sigur că diferențele de răspuns vascular la ADGL și AA între circulația sistemică și circulația pulmonară nu sînt datorate unor diferențe de sensibilitate (deci, unor diferențe de doze), deoarece ADGL, administrat intravenos în doze mici, nu influențează presiunea sanguină sistemică, dar produce hipotensiune arterială sistemică, atunci cînd este administrat în doze mari (1454), în timp ce, administrat în artera unui lob pulmonar, el are un efect vasopresor pulmonar între limite foarte

largi de variaţie a dozelor (1823). Deşi ADGL este mai puţin activ decît AA în inducerea efectului vascular pulmonar, durata apariţiei efectelor lor, ca şi durata realizării acţiunilor maxime sînt aproape identice la ambii compuşi, ceea ce înseamnă că timpul de distribuţie, captare şi biosinteză prostaglandinică în plămîn este acelaşi şi într-un caz şi într-altul. Este de remarcat că $PGF_{1\alpha}$, care derivă din ADGL, are acţiune vasopresoare atît în circulaţia sistemică, cît şi în cea pulmonară (1454, 1822) şi că acelaşi lucru se întîmplă şi cu $PGF_{2\alpha}$, care derivă din AA (1822). Însă, în timp ce $PGF_{1\alpha}$ desfăşoară, în condiţii similare, o acţiune vasopresoare pulmonară mai intensă de 100 ori decît aceea desfăşurată de ADGL, $PGF_{2\alpha}$ este de numai 50 ori mai eficace decît AA (1822). Inegalitatea dintre raporturile de eficienţă ADGL/$PGF_{1\alpha}$ şi AA/$PGF_{2\alpha}$ în circulaţia pulmonară nu poate fi explicată, deocamdată, decît prin diferenţe în sinteza produşilor intermediari din aceşti precursori (688, 1246, 1823). Este, de asemenea, interesant de semnalat că, atunci cînd se foloseşte un lichid de perfuzie artificial, răspunsurile vasopresoare pulmonare la AA şi ADGL nu sînt semnificativ modificate faţă de acelea obţinute în experienţe în care plămînul este perfuzat cu sînge (1822, 1823), ceea ce înseamnă că prezenţa elementelor figurate sanguine şi, bineînţeles, transformarea acestor precursori în intermediari vasoactivi de către ele (684, 1246) nu sînt foarte importante în producerea răspunsului vasopresor pulmonar la AA şi ADGL, fapt sugerat dealtfel şi de constatarea că ADGL nu induce agregarea trombocitară *in vivo* şi *in vitro* (1831) şi că nu produce trombocitopenie la cîinele normal, dar deprimă agregabilitatea trombocitelor canine *in vivo* (1454).

PGA_2 are efect vasoconstrictor asupra circulaţiei pulmonare (627), cu toate că în numeroase alte arii vasculare ea are un puternic efect vasodilatator (160, 797, 878, 1174, 1375, 1806). Se consideră că PGA_2 nu are o activitate vasoconstrictoare intrinsecă şi că ţesuturile în care ea dezvoltă o astfel de acţiune [arterele pancreatice la şobolan şi arterele pulmonare la cîine (627, 878, 1515)] pot converti PGA_2 în PGB_2, care are un puternic efect vasoconstrictor asupra circulaţiei pulmonare şi periferice (622), presupunere sugerată de faptul că, indiferent de originea lui, muşchiul neted vascular izolat răspunde *in vitro* la PGA_2 prin contracţie, dacă se proiectează asupra

lui lumina unui bec cu incandescenţă (858). De asemenea, efectul vasoconstrictor al PGA_2 poate fi mediat de catecolamine, dat fiind că el este mult atenuat prin denervare arterială (627).

Acţiuni asupra circulaţiei renale

Se consideră că prostaglandinele din seria E au asupra circulaţiei renale o acţiune determinantă şi că eliberarea de PGE_2 în rinichi este un factor intrinsec de reglare a debitului sanguin renal (1089). În acest mecanism, alături de PGE_2 pare a fi implicat şi sistemul renină-angiotensină, angiotensina generată în cantităţi mari în condiţiile scăderii debitului sanguin renal fiind, în general, un activator puternic al sintezei de prostaglandine (410, 1166, 1176) (în cazul rinichiului un activator al sintezei de PGE_2), fapt ce ar determina „componenta" prostaglandinică a debitului sanguin renal (1681). În argumentarea acestei aserţiuni se aduce, în primul rînd, faptul că inhibitorii sintezei de prostaglandine produc, în condiţii normale, o remarcabilă scădere a debitului sanguin renal la cîine (1735) şi, în al doilea rînd, faptul că administrarea de PGE_2 corectează această tulburare (1681). În condiţii de *stress* acut la cîine are loc nu numai o importantă activare a sistemului renină-angiotensină, ci şi o creştere remarcabilă a eliberării renale de PGE_2 (ambele modificări fiind incriminate în menţinerea unui nivel convenabil al debitului sanguin renal) (1176). Inhibitorii sintezei prostaglandinelor provoacă în acest caz o scădere a debitului sanguin renal şi, ceea ce este foarte interesant, ei au doar un efect redus asupra circulaţiei renale în unele condiţii fiziologice asociate cu scăderea compensatoare a acestuia (1089, 1513, 1662, 1681). De exemplu, s-a constatat că la cîine nici anestezia cu cloraloză, nici cea cu pentobarbital nu afectează nivelul bazal al prostaglandinelor în sîngele venos renal şi că IM are efect redus asupra debitului sanguin renal în aceste circumstanţe. La cîinele neanesteziat, concentraţia de prostaglandine în sîngele venos renal este considerabil mai mică decît la cîinele anesteziat cu cloraloză şi laparotomizat, iar IM nu influenţează concentraţia lor în primul caz chiar dacă se administrează în doze toxice. Doze de IM egale cu 1/5 din acelea care

s-au dovedit a nu avea nici un efect la cîinele normal, neanesteziat, induc mari creşteri în rezistenţa vasculară renală la cîinele anesteziat şi laparotomizat, fapt asociat cu reducerea de prostaglandine în sîngele venos renal la nivelul de concentraţie evidenţiat la cîinele normal, anesteziat, ceea ce sugerează că există într-adevăr o „componentă" a debitului sanguin renal rezistentă la doze foarte mari de IM (1681). Această componentă, a cărei semnificaţie este neelucidată în prezent, ridică problema reconsiderării contribuţiei posibile a prostaglandinelor, în special a acelora de origine corticorenală (1016), la determinarea debitului sanguin renal de repaus. Dat fiind că efectele inhibitorilor sintezei de prostaglandine variază fie cu condiţiile experimentale, fie cu *status*-ul hormonal bazal (1682), incapacitatea IM de a scădea debitul sanguin renal la cîinele neanesteziat poate reflecta intervenţia unuia din aceşti factori. Este interesant că un alt inhibitor al sintezei de prostaglandine, acidul meclofenamic, s-a dovedit a scădea debitul sanguin renal la cîinele neanesteziat, la care IM este, sub acest aspect, fără efect (1662) şi, mai mult, că după hemoragie acută el influenţează rezistenţa vasculară renală în mod diferit decît o influenţează IM (412). Aceste diferenţe de acţiune asupra vasomotricităţii renale între agenţii antiinflamatori nesteroidici pot avea şi semnificaţia unor importante diferenţe în acţiunile acestora asupra complexului enzimatic responsabil de sinteza prostaglandinelor, cu atît mai mult cu cît s-a dovedit că IM în concentraţii mici acţionează diferenţiat asupra 9-PGDH, 15-PGDH şi 13-PGRED (1305). De asemenea, ele pot avea semnificaţia unor diferenţe între specii animale, deoarece s-a constatat că la iepurele normal, neanesteziat, IM are ca efect scăderea debitului sanguin renal (134). Deşi semnificaţia unei posibile „componente" prostaglandinodependente a debitului sanguin renal la cîinele normal rămîne să fie elucidată, este clar că în condiţii de *stress* acut, ca şocul hemoragic (412, 1746) sau laparotomia (1089), are loc o creştere considerabilă a sintezei intrarenale de prostaglandine peste „nivelul bazal" (1681). Activarea sintezei de prostaglandine în ţesutul renal influenţează nu numai debitul sanguin renal, ci şi distribuţia intrarenală a acestuia, cu consecinţe mai importante asupra fracţiunii distribuite corticalei interne şi medularei renale. Evidenţa experimentală în acest sens

a fost obținută din experiențe pe rinichi canin izolat, perfuzat cu sînge (828, 829) și pe alte modele experimentale (315, 944, 1017), inclusiv iepurele normal neanesteziat (134). Așadar, efectele circulatorii renale ale sintezei crescute de prostaglandine la cîine în condiții de *stress* acut sînt ușor evidențiabile prin administrare de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor, de felul IM sau AAS, care provoacă însemnate reduceri ale debitului sanguin renal și, în special, ale componentei acestuia distribuită în corticala internă și medulara rinichiului (828, 829, 944). În acest context, trebuie subliniat însă că distribuția zonală a sintetazei prostaglandinice în rinichi (864, 1016, 1724) este cu totul diferită de distribuția zonală a reninei (251), cea mai intensă activitate a enzimei înregistrîndu-se în medulara internă și papila renală, iar cea mai slabă activitate a ei în corticala renală. Această „topografie biochimică" determină în cea mai mare măsură relațiile dintre sinteza crescută de prostaglandine și distribuția debitului sanguin renal. AT II a fost primul hormon vasoactiv a cărui interrelație cu eliberarea intrarenală de prostaglandine din seria E a fost stabilită pe baze experimentale certe (1166). Această interrelație se exprimă în prezent în felul următor: producția intrarenală de prostaglandine din seria E, în special PGE_2 (care este un puternic vasodilatator renal) (1090), contribuie la readucerea debitului sanguin renal la nivelul bazal în condițiile acțiunilor acelor stimuli care activează sistemul renină-angiotensină (1681). O astfel de interrelație nu a putut fi demonstrată însă pentru prostaglandinele din seria F (1090, 1681). De asemenea, în condiții bazale nu a putut fi demonstrată la cîine o așa-numită „componentă majoră dependentă de prostaglandine" a debitului sanguin renal, ci ea a fost doar intuită. Semnificația unei eliberări bazale de prostaglandine la cîine rămîne să fie stabilită. Ea poate fi o realitate fiziologică, chiar dacă este cantitativ redusă și nu este influențată în mod evident de inhibitorii sintetazei prostaglandinice, iar ceea ce face verosimilă această presupunere este faptul că sinteza prostaglandinelor ar putea fi mai importantă decît apare din rezultatele experimentale actuale, așa cum sugerează prezența, în corticala renală, a unei foarte intense activități a enzimelor responsabile de degradarea prostaglandinelor, în contrast cu slaba lor activitate în medulara renală (1016), ceea ce înseamnă că o impor-

tantă cantitate de prostaglandine produse în medulara renală este distrusă de către enzimele degradative locale atunci cînd ele ajung în corticala renală, deci este distrusă înainte ca prostaglandinele să fi putut fi evidențiate în țesutul renal sau sîngele efluent renal prin metode de investigație aplicabile *in vivo*.

Influențe ionice și metabolice asupra răspunsului mușchiului neted vascular la prostaglandine

Rezultatele a numeroase investigații (337—339, 464, 624, 625, 1328) sugerează că prostaglandinele induc contracția sau relaxarea mușchiului neted vascular *in vivo*, ca și *in vitro*, prin producerea depolarizării sau repolarizării sale concomitent cu producerea unui influx sau a unui eflux de Ca^{2+} (sau amîndouă). Cu toate că acest ion constituie în mod neîndoielnic veriga dintre excitație și contracție în cazul efectului prostaglandinelor asupra mușchiului neted vascular, sursa exactă a „activatorului" de Ca^{2+} nu este cunoscută (1302, 1596, 1652). Pornind de la observații efectuate pe mușchiul neted uterin de șobolancă, la care se pare că răspunsul contractil la PGE_1 implică și un anumit stoc de Ca^{2+}, slab legat, a cărui depleție are loc cu ușurință (1328) [ceea ce pare a nu se produce însă în cazul unor stimuli de altă natură (29)], s-a putut demonstra recent că, într-adevăr, PGE_1 se poate complexa cu Ca^{2+} (464), fapt dealtfel teoretizat de Vogt (1764), care a emis cu mult timp înainte părerea că AG hidroxilați prezintă „centri" moleculari de chelatare și, ca atare, pot face oficiul de transportori de Ca^{2+} prin membranele celulare. De asemenea, s-au raportat date care arată că PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ nu numai că afectează transportul de Ca^{2+} în uterul gravid uman și bovin, ci și că aceste prostaglandine previn fixarea Ca^{2+} dependentă de ATP pe fracțiuni subcelulare din celulele musculare uterine și/sau intensifică eliberarea lui de pe aceste fracțiuni (301, 302). În ceea ce privește mușchiul neted vascular, se susține că creșterea reactivității sale sub acțiunea prostaglandinelor este mediată de separarea Ca^{2+} de pe/din zonele care îl leagă în mod normal, în timp ce relaxarea acestui mușchi indusă de acești compuși se însoțește de o reducere a Ca^{2+} intracelular (1652), punct de vedere confirmat de constatarea

recentă că $PGF_{2\alpha}$ poate mări rata captării şi aceea a efluxului de calciu radioactiv şi, de asemenea, poate stimula captarea de Ca^{2+} activată de NA şi K^{+} în celulele musculare din vasele sanguine la cîine (624, 625). Se pune însă problema dacă toţi compuşii prostaglandinici care provoacă modificări în contractilitatea muşchiului neted vascular acţionează în mod similar asupra transportului de Ca^{2+} şi dacă, aşa fiind, există vreo relaţie cantitativă între captarea de Ca^{2+}, eliberarea lui intracelulară şi ,,tăria stimulului'' prostaglandinic sau se constituie un complex prostaglandină-Ca^{2+} care transportă Ca^{2+} prin membranele celulelor musculare netede vasculare (29). Dacă, în general, pentru producerea contracţiei muşchiului neted vascular prostaglandinele utilizează o parte din Ca^{2+} fixat labil pe membrana celulară (1328), atunci este de presupus că toate tipurile de prostaglandine care produc contracţia acestui muşchi îşi pierd rapid această capacitate, dacă vasele sanguine sînt expuse în prealabil acţiunii unei soluţii fără Ca^{2+}, în absenţa unei substanţe chelatoare, fapt demonstrat pe fragmente de aortă şi fragmente de venă portă de şobolan, care nu mai sînt capabile să răspundă la acţiunea prostaglandinelor din seriile E, F, A şi B chiar numai după 15 minute de imersie într-o astfel de soluţie (29).

Magneziul este un alt cation esenţial pentru contracţia muşchiului neted vascular (230, 1595), fapt devenit cunoscut din momentul cînd Hazard şi Wurmser (712) au demonstrat că creşterea nivelului seric al acestui ion este urmată de o rapidă vasodilataţie şi o marcată hipotensiune arterială şi că, invers, hipomagneziemia acută produce la animale de laborator şi la om creşteri considerabile ale presiunii sanguine şi ale rezistenţei vasculare periferice. Este, de asemenea, cunoscut că acest cation poate intra în competiţie în mod eficace cu Ca^{2+} pentru zonele membranice fixatoare şi îl poate înlocui în aceste zone (26, 1314, 1602). Concentraţiile extracelulare crescute de Mg^{2+} s-au dovedit a reduce răspunsurile contractile la PGE_1 ale muşchilor netezi uterin şi intestinal, în timp ce concentraţiile extracelulare scăzute de Mg^{2+} s-au dovedit a le potenţa (311, 339, 742, 1209, 1328). Se pare însă că Mg^{2+} influenţează în mod semnificativ şi acţiunile altor clase de substanţe vasoactive (22, 23, 26, 1596). În funcţie de concentraţia extracelulară de Mg^{2+}, acţiunea lor este potenţată, inhibată sau neinfluenţată. Variaţiile concen-

trațiilor extracelulare de Mg^{2+} afectează în același mod răspunsurile contractile ale mușchilor netezi din artere izolate de șobolan, iepure și cîine (22, 23, 26, 27, 29, 33, 80, 869, 1711, 1712). Figura 43 ilustrează efectele Mg^{2+} în concentrații variabile asupra răspunsului mușchiului neted aortic la $PGF_{2\alpha}$, efecte care sugerează că răspunsul contractil maxim provocat de $PGF_{2\alpha}$ este determinat cantitativ de Mg^{2+} (cu cît concentrația extracelulară de

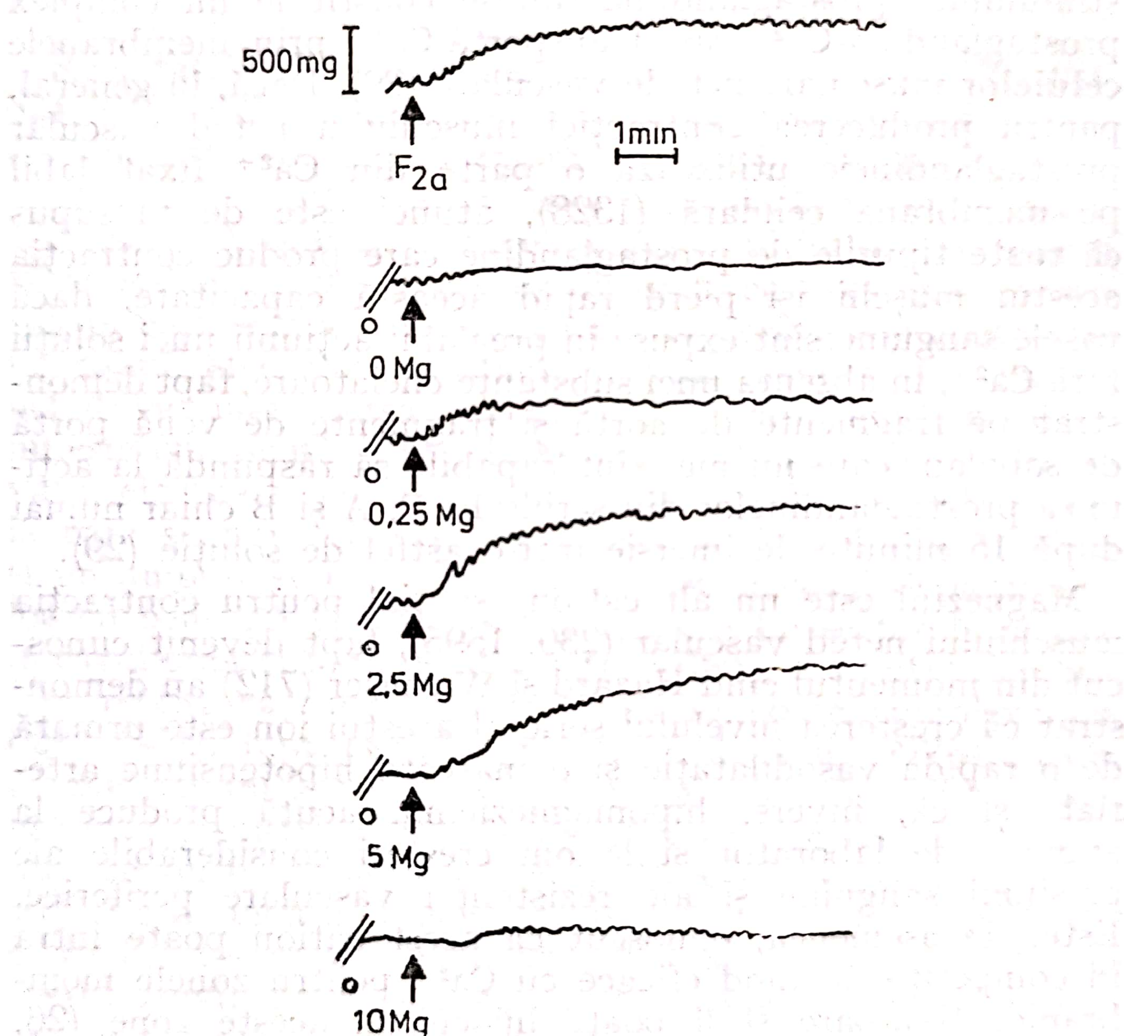


Fig. 43. Efecte diferențiate ale Mg^{2+} asupra răspunsului contractil al mușchiului neted aortic de șobolan (fragment longitudinal aortic izolat). Săgețile indică momentul stimulării acestuia cu $PGF_{2\alpha}$ (0,25 µg/ml). Traseul de sus a fost obținut prin stimulare cu $PGF_{2\alpha}$ în soluție Krebs-Ringer bicarbonatată normală (cu un conținut de 1,25 mM Mg^{2+}). După spălare în soluție Krebs-Ringer normală și relaxare, fragmentul aortic a fost reincubat succesiv timp de 15 minute în diferite concentrații de Mg^{2+} (așa cum se menționează în dreptul fiecărui traseu, mM Mg^{2+}), după care a fost restimulat cu $PGF_{2\alpha}$. Bara verticală este scala tensiunii musculare [după Altura și colab. (33)].

Mg^{2+} este mai mare, cu atît este mai mare tensiunea contractilă dezvoltată sub acțiunea $PGF_{2\alpha}$) și că, spre deosebire de observații ocazionate de experiențe cu alte substanțe vasoactive (22, 26), Mg^{2+} nu realizează modificări paralele ale curbelor doză-răspuns. Cu toate că pe același preparat s-au obținut cu alte prostaglandine (PGA_1, PGB_1 și PGE_1) efecte asemănătoare cu acelea produse de $PGF_{2\alpha}$, în condiția unei concentrații extracelulare de Mg^{2+} de 1,25 mM, PGB_1 și PGE_1 s-au dovedit a produce relaxarea mușchiului neted aortic, dependentă de doză, atunci cînd ele se află în concentrații mici. Concentrațiile extracelulare mari de Mg^{2+} (10 mM) blochează aproape total relaxarea mușchiului neted aortic indusă de dozele mici de PGB_1. Ca și în cazul $PGF_{2\alpha}$, contracțiile musculare maxime produse de PGB_1 sînt dependente de concentrația extracelulară de Mg^{2+}, iar variațiile acesteia realizează echivalențe cantitative în modificarea curbelor doză-răspuns. Însă, în contrast cu ceea ce se întîmplă în cazul mușchiului neted arterial, scăderea concentrației Mg^{2+} nu atenuează modificările induse de prostaglandine în activitatea mecanică a mușchiului neted din vena portă de șobolan. Pe de altă parte, nivelurile crescute de Mg^{2+} extracelular nu numai că reduc, în funcție de nivel, activitatea mecanică spontană a mușchiului neted portal, dar reduc și amplitudinea contracțiilor produse de prostaglandine, în timp ce nivelurile scăzute de Mg^{2+} extracelular nu influențează curbele doză-răspuns ale acestui mușchi sub acțiunea acestor compuși (29). Așadar, în privința efectului Mg^{2+} asupra răspunsului mușchiului neted arterial la prostaglandine există diferențe importante între compușii din diverse serii. În funcție de seria căreia îi aparțin, prostaglandinele reclamă concentrații diferite de Mg^{2+} extracelular pentru a induce un răspuns optim din partea mușchiului neted arterial. Cel mai înalt grad de potențare a răspunsului mușchiului neted aortic se obține cu PGA_1. Această observație nu este însă valabilă pentru mușchiul neted venos portal, care nu necesită Mg^{2+} în mediul extracelular pentru activarea contracției. În modularea contracției sau relaxării mușchiului neted arterial indusă de prostaglandine, rolul Mg^{2+} extracelular trebuie considerat în relație cu fixarea sau mobilizarea Ca^{2+} pe/de pe membrana celulară și cu permeabilitatea ei pentru acest ion (23, 26, 27, 30, 1711) și, probabil, în relație cu alte sisteme

funcționale celulare, cum este ATP-aza Na^+—K^+-dependentă (26—28, 30, 33, 55).

Relațiile dintre Mg^{2+} și Ca^{2+} în acest context reclamă cîteva explicații suplimentare. Permeabilitatea membranelor celulelor musculare netede vasculare pentru Ca^{2+} s-a dovedit a crește în absența Mg^{2+} (26, 27, 30) și, din acest motiv, este greu de invocat acest factor pentru a explica pierderea capacității contractile a mușchiului neted vascular în medii deficiente în Mg^{2+}, dat fiind că creșterea concentrației intracelulare de Ca^{2+} ar trebui să aibă ca efect o creștere a acestei capacități. Este însă posibil ca fixarea Ca^{2+} pe zonele „neocupate" (prin lipsa Mg^{2+}), membranice sau intracelulare, să ducă la reducerea Ca^{2+}, în forma sa ionizată, activă, ceea ce îl face indisponibil pentru o reacție „totală" cu actomiozina cînd mușchiul neted vascular este stimulat de prostaglandine, provocînd pe această cale o scădere a răspunsului său maxim. O alternativă posibilă este aceea că o cantitate mai mică de actomiozină este activată în condițiile deficienței de Mg^{2+} (1469), demonstrat fiind că Mg^{2+} are un efect direct asupra stării fizice a actomiozinei arteriale, efect corelat cu activarea ei (1469).

Alți cationi (Na^+ și K^+) au fost, de asemenea, incriminați în modificarea răspunsului contractil al mușchiului neted vascular la prostaglandine (870, 898), dar încă nu s-au putut stabili exact natura relațiilor și nici măcar relațiile cantitative dintre ei și acest răspuns. Se știe însă că transportul activ de Na^+ și K^+ prin membranele celulare la mamifere este dependent de scindarea ATP, ca urmare a intervenției unei ATP-aze membranice Na^+—K^+—dependente, o enzimă (sau un sistem enzimatic membranic) care reclamă în mod obligatoriu un anumit nivel de Mg^{2+} (1562) și care asigură, în același timp, un echilibru ionic dinamic între spațiile intracelular și extracelular și, bineînțeles, contribuie la realizarea condițiilor pentru o funcție normală a celulei musculare netede vasculare (55, 567, 641). În experiențe în care s-a produs inhibiția acestei enzime [fie prin folosirea ouabainei, fie prin expunere la medii fără K^+ (583, 1562)], s-a constatat că răspunsurile contractile la vasopresină, oxitocină, AT II, A, PGA_1 și PGB_1 (deci o gamă variată de agenți vasoactivi) nu sînt atenuate chiar dacă se folosesc concentrații mari de ouabaină (32), ceea ce înseamnă că pompa membranică

de Na^+ și K^+ nu este interesată în reactivitatea dependentă de Mg^{2+} a mușchiului neted vascular față de acești agenți. În schimb, s-a demonstrat că ouabaina inhibă răspunsurile contractile ale arterelor mezenterice de cîine la prostaglandine din seriile E și F și, ceea ce este mai interesant, s-a constatat că venele mezenterice de șobolan, care sînt „extrem de insensibile la tratamentul cu ouabaină" sînt insensibile și la acțiunea acestor prostaglandine (870, 1657). De asemenea, s-a observat că răspunsurile contractile ale arterelor tibiale izolate la PGA_2 și la metabolitul ei, PGB_2, care se însoțesc de o pierdere însemnată de K^+ din celulele lor musculare (411, 621), sînt potențate și nu inhibate de concentrații de difenilhidantoină care abolesc pierderea celulară de K^+ indusă de ouabaină (622). Cum acțiunea PGA_2 și PGB_2 asupra mușchiului neted vascular este, cel puțin în parte, dependentă de eliberarea de NA din stocurile granulare intraparietale vasculare (623), s-a pus problema dacă difenilhidantoina își exercită acest efect printr-o acțiune indirectă, mediată de NA, sau printr-o acțiune directă asupra acestui mușchi. Cea dintîi cale pare a fi cea adevărată, pentru că s-a observat că această substanță potențează răspunsul contractil al mușchiului neted vascular la stimulare nervoasă și NA și nu și răspunsul său la tiramină (622), ceea ce sugerează că ea poate acționa fie la nivel presinaptic, prin stimularea eliberării NA indusă de aceste prostaglandine, fie la nivelul α-adrenoreceptorilor prin creșterea concentrației efective de NA, ca urmare a inhibiției captării neuronale a acesteia [fapt dealtfel demonstrat (656)], dar nu se pot diferenția precis aceste două mecanisme din cauza lipsei ei de acțiune asupra răspunsului vascular la tiramină.

Mecanismul(ele) prin care difenilhidantoina atenuează răspunsul vasodilatator sistemic la PGA_2 nu este (sînt) cunoscut(e). Este puțin probabil ca difenilhidantoina să opereze ca un veritabil antagonist al PGA_2, dat fiind că, pe de o parte, ea s-a dovedit a nu influența vasodilatația produsă de PGA_2 (622) și, pe de altă parte, ea s-a dovedit a potența *in vitro* răspunsul mușchiului neted arterial la această prostaglandină (622). Este posibil, mai curînd, să aibă loc o sumație algebrică a acestor două efecte opuse ale ei (*in vivo* ea relaxează acest mușchi, în timp ce *in vitro* ea îl contractă), care să ducă la o aparentă inhibiție prin difenilhidantoină a vasodilatației induse de PGA_2

in vivo. O alternativă la acest mecanism ar fi aceea că difenilhidantoina ar putea stimula fixarea cutanată a PGA_2 şi ar preveni, pe această cale, conversiunea ei în PGG_2, micşorînd astfel concentraţia sistemică efectivă a substanţelor vasodilatatoare. Nici mecanismul(ele) prin care acţionează ouabaina *in vivo* asupra vasomotricităţii nu este (sînt) cunoscut(e). Efectul vasoconstrictor cutanat al PGB_2 este foarte puţin atenuat dacă animalele sînt pretratate cu ouabaină şi nu este deloc influenţat dacă PGA_2 sau PGB_2 se administrează înaintea ouabainei (622), ceea ce sugerează fie că ouabaina, PGA_2 şi PGB_2 au mecanisme comune de acţiune, fie că ele folosesc aceeaşi cale pentru a iniţia acţiunile lor biologice. Indiferent de mecanism, este neîndoielnic că PGA_2 şi PGB_2, care nu sînt metabolizate în plămîn şi se pot acumula în plasmă şi ţesuturi după administrarea unor preparate exogene (1174, 1375) şi care au efecte persistente asupra neurotransmisiei adrenergice şi asupra reactivităţii vasculare (878, 1405), întrunesc condiţiile pentru a interfera efectul inhibitor al ouabainei asupra răspunsului vascular la agenţi vasoactivi, inclusiv prostaglandinele. Am menţionat mai înainte că prostaglandinele din seriile A, B, E şi F se găsesc în relaţii funcţionale evidente cu Mg^{2+}. Reamintim cu această ocazie că prostaglandinele din seria E pot modifica alostericitatea unei ATP-aze Mg^{2+}-dependente în numeroase ţesuturi (852) şi, în consecinţă, s-ar putea face afirmaţia că prezenţa acestor prostaglandine înainte de administrarea ouabainei ar putea limita sau anula capacitatea ei de a se fixa la locul ei de acţiune sau ar putea perturba faze din mecanismul ei de acţiune consecutive acestui moment, iar administrarea ouabainei înaintea PGA_2 sau PGB_2 ar putea inversa rolurile acestor compuşi.

Din informaţiile pe care le deţinem, se pare că pînă în prezent nu s-a constituit o evidenţă experimentală privitoare la eventuale influenţe ale unor anioni asupra răspunsului muşchiului neted vascular la prostaglandine.

Inducerea răspunsului contractil al muşchiului neted vascular de către prostaglandine pare a fi condiţionată într-o măsură importantă de metabolismul oxidativ (24, 348, 467, 1328) şi, cel puţin pentru PGE_1, PGA_2 şi PGB_2, acest fapt nu este pus în prezent la îndoială (312, 628). Aşa cum pentru producerea contracţiilor muşchiului neted intestinal la cobai sub acţiunea PGE_1 glucoza este

necesară chiar în prezența oxigenului (467), ea este necesară și pentru mușchiul neted vascular într-o asemenea circumstanță (24, 25, 628). Astfel, concentrații scăzute de PGB_1 s-au dovedit a relaxa mușchiul neted aortic de șobolan în condiții standard (în prezența glucozei, 95% oxigen), răspunsul fiind dependent de doză (24). Însă, dacă același țesut este oxigenat în același fel, dar în lipsa glucozei, el nu se mai relaxează sub acțiunea unor concentrații mici de PGB_1 și, mai mult, curbele doză-răspuns sînt deviate progresiv spre dreapta, concomitent cu o diminuare progresivă a răspunsului său pe măsură ce durata privațiunii de glucoză crește (24). [În condiții identice, curbele doză-răspuns pentru PGE_1 nu sînt deviate spre dreapta (24).] Cu toate că răspunsul muscular maxim indus de PGB_1 nu este afectat de hipoxie în prezența glucozei, mușchiul neted aortic nu se mai relaxează sub acțiunea prostaglandinelor hipotensoare în această circumstanță. Anoxia evidențiază și mai mult aceste efecte. Spre deosebire de datele furnizate de experiențe efectuate pe mușchi neted aortic, datele obținute din experiențe efectuate pe mușchi neted din vena portă de șobolan arată că în cazul contracțiilor induse de PGE_1 curbele doză-răspuns sînt influențate în mod deosebit de anoxie, chiar în prezența glucozei (de exemplu, după două ore de anoxie tensiunea mușchiului neted scade de la 705 ± 45 mg la 135 ± 21 mg). Lipsa glucozei duce rapid la o totală lipsă de reactivitate la PGE_1 a mușchiului neted portal (în 15—20 minute), chiar în prezența oxigenului (24, 29). Este clar că mușchiul neted portal se comportă total diferit decît mușchiul neted aortic și, ceea ce este mai surprinzător, acest mușchi se comportă față de PGE_1 în această circumstanță altfel decît se comportă sub acțiunea altor prostaglandine în aceeași circumstanță (29). Se poate spune, așadar, că relaxarea sau contracția mușchiului neted arterial induse de prostaglandine sînt dependente de o sursă imediată de substrat exogen pentru producerea de energie și că această energie poate fi furnizată pe o cale metabolică ce utilizează glucoza pentru sinteza de ATP. De asemenea, se poate spune că modificarea marcată și progresivă a curbelor doză-răspuns observată în cazul mușchiului neted aortic, ca și pierderea completă a capacității mușchiului neted venos de a răspunde la PGE_1 în medii oxigenate, dar lipsite de glucoză, sînt edificatoare în privința nece-

sităţii prezenţei glucozei pentru menţinerea receptorului prostaglandinic din anumiţi muşchi vasculari într-o stare funcţională adecvată, aşa cum a fost postulat pentru cazurile altor substanţe vasoactive (25, 31). Bineînţeles, aceste observaţii trebuie luate în consideraţie în relaţiile lor cu interacţiunile dintre prostaglandine şi sistemul celular AC-AMPc-FDE (594, 980, 1540). Este interesant de semnalat că, potrivit datelor lui Dunham şi colab. (457), constricţia venelor superficiale indusă de $PGF_{2\alpha}$ se asociază cu o creştere a nivelului de GMPc, în timp ce dilataţia acestor vene indusă de PGE_2 se asociază cu creşterea nivelului de AMPc în ţesutul vascular. Aceleaşi observaţii au fost făcute şi pe vene provenind din diverse viscere (875, 876). În condiţia creşterii nivelului AMPc sub acţiunea PGE_1 sau PGE_2 s-a observat o tendinţă de scădere a nivelului GMPc (876), ceea ce înseamnă că relaxarea şi contracţia muşchiului neted vascular sub acţiunea prostaglandinelor trebuie corelată cu modificările pe care ele le induc în raportul AMPc/GMPc în acest ţesut.

În legătură cu efectul prostaglandinelor asupra muşchilor netezi vasculari, o problemă deloc neglijabilă este aceea că prostaglandinele folosite în experienţe ale căror rezultate au fost prezentate mai sus sînt dizolvate în mod obişnuit în etanol. Problema etanolului în acest caz este ridicată, pe de o parte, de observaţia recentă că această substanţă poate stimula biosinteza prostaglandinelor din seriile E şi F în unii muşchi netezi (de exemplu, muşchiul neted gastric la şobolan) (357), iar pe de altă parte, de constatările — la fel de recente — că etanolul poate modifica *per se* excitabilitatea muşchiului neted vascular (35, 468), că etanolul în concentraţii mici (5—20 mM) poate inhiba în mod remarcabil răspunsul contractil al arterelor şi venelor izolate de şobolan (34, 469) şi, în sfîrşit, că în contrast cu ceea ce se întîmplă în cazul PGE_1 etanolul în aceleaşi concentraţii mici, ca şi în concentraţii mari (170 mM), potenţează contracţiile vaselor sanguine izolate de şobolan induse de PGA_1 şi PGB_1 (34, 469). Nu se ştie încă pe ce căi realizează etanolul aceste efecte (prin influenţarea sintezei prostaglandinelor sau a activării transportului de Ca^{2+} ori pe amîndouă căile) (34, 35, 469), dar oricum aceste efecte constituie o realitate de care trebuie să se ţină seamă atunci cînd se evaluează, sub aspectul semnificaţiei lor, observaţii ca cele de mai sus.

Rolul prostaglandinelor în mecanismul de închidere a canalului arterial

Întreruperea neonatală a *shunt*-ului arteriovenos realizat prin canalul arterial *(ductus arteriosus)* este unul dintre procesele principale care transformă circulația sanguină fetală în circulație sanguină de tip adult. Stimulul și mecanismul închiderii rapide a canalului arterial sînt încă obscure. Pînă nu de mult, s-a considerat că creșterea brutală a pO_2 sanguin în momentul în care s-a declanșat ventilația pulmonară ar fi cauza directă a închiderii lui (971, 975). După ce s-a demonstrat în experiențe *in vitro* că tonusul intrinsec al mușchiului neted vascular, care crește odată cu creșterea concentrației de O_2, este determinat de sinteza de prostaglandine, el fiind un efect direct al acțiunii acestora (467), rolul posibil al acestor compuși a fost luat în considerare în două teorii, alternative, privind închiderea canalului arterial: una o explică prin intervenția unor prostaglandine din seria E, care ar menține deschis acest canal în cursul vieții intrauterine și ar preveni închiderea lui prematură (344) (nivelul lor sanguin „prăbușindu-se" în momentul nașterii), iar alta prin intervenția $PGF_{2\alpha}$, care ar provoca închiderea lui imediat după naștere (1619). Se pare însă că procesul închiderii acestui canal imediat după naștere este explicat, dar numai parțial, de ambele teorii. Astfel, experiențe *in vitro*, modelul experimental fiind *ductus arteriosus* izolat, provenind de la fetuși din specii diferite (iepure, cobai, om) au arătat că $PGF_{2\alpha}$ are un puternic efect constrictor asupra canalului arterial izolat de iepure și cobai, efect amplificat în mod remarcabil prin creșterea pO_2 în lichidul de perfuzie sau baia de organe, în timp ce PGE_1 și PGE_2 au efect relaxant asupra canalului arterial izolat de iepure, cobai și om (975). Este de menționat că IM (10—50 μg/ml) s-a dovedit a mări tonusul acestui preparat perfuzat *in vitro* (și a potența în acest caz răspunsul miogen la stimulul presional) sau s-a dovedit a nu avea un efect și că pretratamentul cu IM (15 mg/kg, 2—24 ore înainte de sacrificare) al animalelor în gestație este urmat de creșterea rezistenței la perfuzie a canalului arterial izolat și accelerarea închiderii lui. Potențarea răspunsului miogenic al canalului arterial izolat, perfuzat *in vitro*, la stimulul presional, indusă de IM, nu poate fi blocată de prosta-

glandine din seria E (975). Aceste observaţii *in vitro* sînt concordante cu observaţii *in vivo*, potrivit cărora, imediat după naştere, nivelul $PGF_{2\alpha}$ în sîngele circulant creşte considerabil (1478), iar IM grăbeşte închiderea neonatală a canalului arterial (1538), efect explicat atît prin interferenţa sa cu biosinteza prostaglandinelor, cît şi prin acţiunea sa directă asupra muşchiului neted vascular (975). Aşadar, pe lîngă altele, prostaglandinele au permis o mai amplă înţelegere a originii şi dezvoltării unora dintre defectele congenitale cardiovasculare cele mai frecvente şi, bineînţeles, este de sperat că, folosindu-le în terapeutică, se va putea interveni practic, mai eficace şi fără riscurile unei intervenţii chirurgicale, în prevenirea şi tratarea acestora.

Sistemul bronhopulmonar

Efecte asupra muşchilor netezi traheobronşici

La fel cum se întîmplă în cazul muşchilor netezi vasculari, prostaglandinele acţionează în mod diferit asupra muşchilor netezi traheobronşici. Astfel, în experienţe *in vitro* s-a constatat că PGE_1 relaxează muşchiul neted bronşic uman, în timp ce $PGF_{2\alpha}$ îl contractă. PGE_2 are acţiune similară aceleia a PGE_1 asupra acestui muşchi, însă ceva mai slabă (42, 1474, 1475, 1544, 1664). [Cum în ţesutul pulmonar la om se găsesc atît PGE_2, cît şi $PGF_{2\alpha}$ (46, 63), se consideră că supraproducţia de $PGF_{2\alpha}$ este responsabilă de bronhospasm (794), diminuînd astfel compleanţa pulmonară şi ventilaţia alveolară (1476)]. Aceste rezultate au fost confirmate de observaţii *in vivo* la bolnavi astmatici la care s-au administrat PGE_1, PGE_2 sau $PGF_{2\alpha}$ sub formă de aerosoli (402, 403, 719, 728, 804, 1147, 1568). La oameni cu astm bronşic, PGE_1 în aerosoli produce o creştere marcată a volumului expirator după o respiraţie forţată ($VEMF_{25}$), în timp ce la subiecţii normali ea nu are nici un efect asupra acestui parametru de ventilaţie pulmonară sau produce, cel mult, un mic acces de tuse (402). Efectul bronhoconstrictor al $PGF_{2\alpha}$ şi efectul bronhodilatator al PGE_1 au fost evidenţiate şi în experienţe pe animale de laborator (65, 973, 1108). La cîine, PGE_1

s-a dovedit a suprima efectul bronhoconstrictor al histaminei și al stimulării vagale (1108). În mod surprinzător, izoprenalina este la om de zece ori mai eficace decît PGE_1 în producerea bronhodilatației, în timp ce histamina este aproximativ echipotentă cu $PGF_{2\alpha}$ în producerea bronhoconstricției (566). Aceste observații au putut fi făcute și după administrarea intravenoasă a acestor substanțe la cobai sau în experiențe pe mușchi neted bronșic izolat provenind de la această specie (1015, 1108). La cobai, PGE_1 are un efect bronhodilatator de 10—100 ori mai puternic decît izoprenalina, efectul ei nefiind suprimat de propranolol (403, 1015). Efectul bronhodilatator al PGE_1 nu a putut fi evidențiat însă la primate (1015). Spre deosebire de PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$, ale căror efecte asupra mușchilor netezi traheobronșici sînt invariabile, PGE_2 induce răspunsuri paradoxale din partea acestor mușchi atît *in vitro*, cît și *in vivo* (1150, 1566, 1567). Această prostaglandină s-a dovedit a relaxa mușchiul neted traheobronșic în experiențe pe unele preparate și a-l contracta în experiențe pe alte preparate, dar nu s-a observat niciodată ca ea să producă relaxarea și contracția lui pe același preparat (566). Este interesant că PGE_2 are o curbă concentrație//relaxare similară aceleia a PGE_1 și o curbă concentrație//constricție similară aceleia a $PGF_{2\alpha}$, cu toate că ea are o acțiune relaxantă și, respectiv, constrictivă asupra acestui mușchi, ceva mai slabă decît acțiunile lor în experiențe *in vitro*. În acțiunea asupra mușchiului neted traheobronșic uman, s-a evidențiat o tahifilaxie încrucișată între PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$, în timp ce capacitatea de răspuns a acestui mușchi la PGE_1, izoprenalină și histamină nu este afectată de administrări consecutive, la intervale mici, ale acestor compuși și PGE_2 (566). Aceste rezultate, alături de constatarea că polifloretifosfatul (1150) și acidul flufenamic (358, 1015) blochează sau atenuează contracția mușchiului neted traheobronșic indusă de PGE_2, fără a influența contracțiile produse de ACh și histamină, sugerează că PGE_2 contractă acest mușchi prin stimularea directă a receptorilor săi pentru $PGF_{2\alpha}$. Este posibil ca PGE_2 să relaxeze mușchiul neted traheobronșic și printr-o stimulare directă a receptorilor săi pentru PGE_1, dat fiind că antagoniștii β-adrenergici s-au dovedit a nu bloca răspunsurile lui la PGE_1 și PGE_2 (1150). Pe baza acestor observații, se poate presupune că la om mușchii netezi tra-

heobronşici se deosebesc între ei prin conţinutul lor de receptori pentru PGE_1 şi $PGF_{2\alpha}$ (consecinţă a unor deosebiri genetice sau, probabil, a unor modificări morfofuncţionale patologice). Un factor patogenic posibil al astmului bronşic ar fi variaţia individuală a numărului receptorilor pentru diverse prostaglandine în muşchii netezi traheobronşici. Cum bolnavii astmatici s-au dovedit, fără excepţie, a fi extrem de sensibili la $PGF_{2\alpha}$, în timp ce sensibilitatea lor la PGE_2 este variabilă de la individ la individ (1147), s-ar putea presupune că aceşti bolnavi posedă în muşchii lor traheobronşici un foarte mare număr de receptori pentru $PGF_{2\alpha}$ şi un număr mic de receptori pentru PGE_1, predominanţa celor dintîi explicînd lipsa activităţii bronhodilatatoare a PGE_2 la aceşti bolnavi.

În ciuda marii similitudini de configuraţie moleculară, $PGF_{2\beta}$, stereoizomerul $PGF_{2\alpha}$, este un bronhodilatator la cobai (1459), dar eficienţa sa la om este discutabilă, pentru că în acest ultim caz măsurătorile de debite expiratorii au arătat că $PGF_{2\beta}$ produce, într-o primă fază, mai curînd o bronhoconstricţie decît o bronhodilataţie (692). Mai mult, s-a observat că bolnavii astmatici prezintă o remarcabilă hipersensibilitate la $PGF_{2\beta}$ (1559). Bronhoconstricţia iniţială consecutivă administrării $PGF_{2\beta}$ la subiecţi sănătoşi pare a fi urmată de o creştere tardivă a volumului expirator maxim (VEM), care este mai pronunţată către sfîrşitul unei expiraţii forţate ($VEMF_{25}$) (692). Debitul expirator la volume pulmonare joase fiind un indicator indirect al rezistenţei în căile aeriene mici (cu un diametru sub 2 mm) (239), această modificare ar putea fi considerată ca un efect bronhodilatator al $PGF_{2\beta}$ la acest nivel. Mecanismul bronhodilataţiei tardive după administrarea de $PGF_{2\beta}$ ar putea consta şi dintr-un efect de *rebound*, observat uneori după bronhoconstricţii produse de agenţi iritanţi locali ($PGF_{2\beta}$ ar putea avea o astfel de acţiune, mai ales atunci cînd se administrează sub formă de aerosoli, cum s-a procedat în investigaţiile relatate mai sus).

Pe modele experimentale de „astm bronşic alergic" [cîini sensibilizaţi la antigen standard din *Ascaris lumbricoides* (974)], s-a putut constata, în mod surprinzător, că în timp ce „răspunsul pulmonar" la ACh şi histamină nu este compatibil cu reactivitatea căilor aeriene ale bolnavilor astmatici la aceste substanţe [reactivitate foarte bine sta-

bilită (401, 750, 830, 1114, 1228, 1605)], „răspunsul pulmonar" la $PGF_{2\alpha}$ evoluează în mod similar aceluia observat la bolnavii astmatici (creşterea reactivităţii căilor aeriene), diferenţa fiind în acest caz doar de ordin cantitativ (reactivitatea căilor aeriene la bolnavii astmatici este de 1,5—800 ori mai mare) (973). Această observaţie este concordantă cu constatarea că, în cursul hipersensibilizării imunologice, plămînul uman eliberează cantităţi crescute de $PGF_{2\alpha}$ şi histamină (1147, 1372). Efectul pare a fi mediat, cel puţin parţial, de o componentă vagală reflexă, deoarece el este atenuat în mod semnificativ după administrare de atropină în doze care produc o blocare colinergică totală (826, 973, 1232, 1792) şi catecolamine, despre care se ştie că joacă un rol important atît în patogenia astmului bronşic (1146, 1148), cît şi în aceea a altor forme de şoc anafilactic, prin inhibiţia eliberării de histamină (88, 1521) şi a unor prostaglandine (1149).

PGB_2 are acţiune bronhoconstrictoare, dar în contrast cu acţiunea sa vasoconstrictoare, acţiunea ei bronhoconstrictoare nu este influenţată de difenilhidantoină, fiind influenţată însă de ouabaină (622), ceea ce înseamnă că bronhoconstricţia provocată de acest compus prostaglandinic se datoreşte unei acţiuni stimulante directe asupra muşchiului neted bronşic (623).

Efecte asupra relaţiei ventilaţie alveolară — perfuzie perialveolară

Se ştie că *in vivo* se realizează în plămîn o foarte strînsă corelaţie între ventilaţia alveolară şi perfuzia sanguină perialveolară, ceea ce face ca zonele hiperventilate să fie hiperperfuzate, iar zonele hipoventilate să fie hipoperfuzate. Această corelaţie este explicată ca fiind rezultatul unui mecanism reflex, care ar sta la baza răspunsului vascular presor pulmonar la hipoxie. În secţiuni anterioare, s-a arătat că $PGF_{2\alpha}$ are în acelaşi timp un efect bronhoconstrictor şi un efect vasopresor pulmonar, efecte care se substituie relaţiei de mai sus. Mai mult, aşa cum arată datele prezentate în aceste secţiuni, PGE_1 exogenă inhibă hipertensiunea pulmonară indusă de $PGF_{2\alpha}$, ceea ce se conjugă foarte bine cu observaţia că, la cîini anesteziaţi, PGE_1 exogenă administrată în perfuzie intravenoasă (5

μg/kg/min) inhibă nu numai răspunsul vasopresor pulmonar la $PGF_{2\alpha}$, ci și răspunsul vasopresor pulmonar la hipoxie (1806). În experiențe pe iezi nou-născuți s-a demonstrat, de asemenea, că PGE_1 exogenă poate diminua în mod substanțial acest răspuns (717). Mai mult, vasoconstricția care însoțește pneumonia lobară la cîine poate fi redusă în mod considerabil prin administrare intravasculară de PGE_1 (10 μg/min) (589). Aceste observații sînt concordante cu scăderea rezistenței vasculare pulmonare induse de PGE_1 în condiții de normoxie la om (293), cîini (19, 876), bovine (1062), porci (875) și fetuși de capră (300). Mecanismul prin care hipoxia alveolară produce vasoconstricție pulmonară este socotit a fi un mecanism reflex, dar nu este exclus ca prostaglandinele să influențeze acest mecanism într-un mod particular. Faptul că PGE_1 poate inhiba eliberarea NA la nivelul terminațiilor nervoase simpatice a fost prezentat pe larg într-o secțiune anterioară. Acest fapt constituie un element important de incriminare a prostaglandinelor în mecanismul reflex pulmonar menționat mai sus. De asemenea, s-a constatat că PGE_1 reduce degranularea mastocitelor (1676) și, pe această cale, ea poate reduce eliberarea unui alt mediator simpatomimetic important, și anume 5-HT. Fără îndoială că o componentă a mecanismului prin care PGE_1 contracarează răspunsul vasopresor pulmonar la hipoxie este și stimularea AC și creșterea consecutivă a conținutului de AMPc în mușchiul neted vascular pulmonar. Efectul direct al PGE_1 asupra acestui mușchi este, de asemenea, posibil, dat fiind că ea este capabilă să diminueze răspunsul vasopresor pulmonar la $PGF_{2\alpha}$. În timp ce hipoxia pare a reclama un mediator pentru a provoca vasoconstricția pulmonară, $PGF_{2\alpha}$ este considerată ca agent cu acțiune directă asupra celulei musculare netede bronșice și vasculare pulmonare.

Faptul că PGE_1 este în stare să prevină răspunsul vasopresor pulmonar la hipoxie poate avea importanță deosebită pentru bolnavii cu ciroză hepatică, la care s-a constatat că acest răspuns nu mai are loc. Explicația ar fi aceea că PGE_1 formată în splină și, în general, în regiunea abdominală, nemaiputînd fi degradată de ficatul cirotic, ajunge în circulația pulmonară unde își desfășoară acțiunea depresivă asupra acestui răspuns, realizînd astfel o stare continuă de insensibilitate a mușchiului neted vascular pulmonar față de hipoxie. Această constatare poate fi luată în con-

sideraţie ca eventual element de diagnostic şi prognostic al acestei boli.

Aşadar, PGE_1 şi $PGF_{2\alpha}$ (şi, probabil, PGE_2) par a juca rolul de modulatori ai tonusului muşchilor netezi ai vaselor pulmonare şi ai bronhiilor şi este posibil ca anumite forme de astm bronşic să fie iniţiate de o carenţă de PGE_1 şi PGE_2, asociată cu un exces de $PGF_{2\alpha}$ (403, 793, 795, 1154), instituite ca urmare a unei perturbaţii locale a metabolismului lor.

Rinichiul şi căile urinare extrarenale

În tabelul 15 se poate vedea că dintre organele cele mai importante ale şobolanului, medulara renală conţine cantităţile cele mai mari de PGA_2, PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ (exceptînd această din urmă prostaglandină în cazul plămînului). Rata sintezei de PGE_2 în celulele medularei renale este de 19,6 μg/g/60 min, iar cea a sintezei de $PGF_{2\alpha}$ de 20,8 μg/g/min. Producţia medulorenală de PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ este stimulată de catecolamine şi substanţe adrenergice (de exemplu, oxifedrina) şi este uşor deprimată de substanţe adrenolitice (de exemplu, prenilamina) (223). Se consideră că aminele biogene joacă rol de cofactori naturali ai sintetazei prostaglandinice din ţesutul renal (1670). Celulele medularei renale îşi păstrează capacitatea de a produce prostaglandine în cantităţi substanţiale, în special prostaglandine din seria E, chiar şi în culturi celulare (459, 690, 1224, 1225). Cantităţile de prostaglandine sintetizate în această circumstanţă de către celule sînt egale sau depăşesc cu mult pe acelea raportate în cazul altor culturi celulare (516, 651, 836, 1056). Acidul arahidonic stimulează formarea prostaglandinelor de către celulele medularei renale în cultură, iar IM, AAS şi meclofenamatul produc o inhibiţie de 80—90% a acestui proces (459, 1225).

Prostaglandinele sînt eliberate de medulara renală în cursul stimulării nervilor renali (458), al perfuziei cu NA sau AT II în artera renală (1166, 1167, 1172), al contracţiei splenice (518, 578) sau în cursul stimulării electrice a stomacului (143). Aşadar, rinichiul răspunde prin eliberarea de prostaglandine la acţiunea unor factori de o foarte largă varietate.

Efecte asupra diurezei apoase și sodate

Administrate în artera renală la cîine în condiții de hidropenie, PGE_1, PGE_2 și PGA_1 (0,01—2 μg/min) produc o creștere a volumului urinar și a excreției de sodiu, potasiu și clor prin urină (753, 795). Între aceste limite de doză aceste prostaglandine nu au efect semnificativ asupra presiunii arteriale sistemice medii și a ratei de filtrare glomerulară, dar măresc debitul sanguin renal și reduc extracția de PAH. În acest caz, este logic să se considere că creșterea volumului urinar este secundară, în special, unei reduceri a reabsorbției tubulare de Na^+ (795). La această acțiune s-ar putea adăuga modificarea permeabilității pentru apă a unor structuri ale rinichiului și căilor urinare. De exemplu, s-a constatat că la iepure PGE_1 inhibă creșterea permeabilității pentru apă a tubilor colectori renali indusă de vasopresină (1297) și că ea are un efect similar la nivelul vezicii urinare (1298).

Probleme mult mai complexe privind implicațiile prostaglandinelor în diureza apoasă și sodată sînt ridicate de condițiile în care se realizează o creștere a volumului lichidului intracelular și/sau extracelular. Astfel, în experiențe pe șobolan, efectuate într-un dispozitiv de circulație încrucișată, s-a demonstrat că expansiunea volemică salină a donatorului provoacă totdeauna o mare scădere a presiunii sanguine (arteriale) a receptorului și că nefrectomia bilaterală a donatorului produce o reducere considerabilă a hipotensiunii arteriale a receptorului și a nivelului său sanguin de prostaglandine. În consecință, este rezonabil să se presupună, pe baza acestor observații, că scăderea presiunii sanguine a acestuia este provocată de eliberarea de prostaglandine din rinichiul donatorului (1319). Pe de altă parte, s-a constatat că expansiunea volemică salină la șobolanul normal sau la șobolanul anesteziat duce la eliberarea de prostaglandine în sîngele circulant (1317, 1318). Prostaglandinele eliberate în cursul expansiunii volemice aparțin seriilor E și A (adică tocmai acelor serii de prostaglandine care se află în cantitatea cea mai mare în medulara renală) (1319). Semnificația fiziologică a eliberării renale de prostaglandine din seriile E și A în cursul expansiunii volemice constă în faptul că, într-o astfel de împrejurare, aceste prostaglandine pot reduce creșterea presiunii arteriale provocînd scăderea tonusului fibrei muscu-

lare netede vasculare (521, 786, 857, 1548, 1725), inhibiţia neurotransmisiei simpatice (733, 1166, 1167, 1172, 1322, 1777) şi creşterea diurezei apoase şi sodate (521, 786, 857, 1723).

Creşterea natriurezei consecutive creşterii volemice saline s-ar putea explica printr-o multitudine de factori: creşterea debitului sanguin renal şi a ratei de filtrare glomerulară (determinată de creşterea presiunii arteriale şi venoase, scăderea hematocritului şi, implicit, a presiunii oncotice a plasmei) (99, 245, 961, 1165, 1261), acţiunea directă a prostaglandinelor şi a altor agenţi biochimici asupra celulelor tubulare renale (realizînd un efect similar „natriurezei de denervare") (229, 857, 1318, 1723), intervenţia unor fenomene electrofiziologice şi energometabolice renale particulare (90, 435), intervenţia aldosteronului şi/sau a unui agent anti-ADH (90, 752, 1297, 1298). Multitudinea de procedee experimentale de expansiune volemică acută [circulaţie încrucişată între un animal „donator" şi unul „receptor" al expansiunii volemice (435) sau între rinichi *ex vivo* (1629) sau echilibrarea volumului mediului salin cu sîngele animalului înainte de injectarea intravasculară a acestui mediu (99, 100)] a fost imaginată cu scopul de a stabili care este cota de contribuţie a acestor factori la determinarea natriurezei. Ele au oferit posibilitatea constituirii unei evidenţe experimentale considerabile în sprijinul apariţiei unui agent humoral natriuretic şi/sau al dispariţiei unui agent humoral antinatriuretic în cursul şi după expansiunea volemică salină (855, 856, 1065, 1337). Intervenţia unui agent natriuretic este cu atît mai verosimilă cu cît s-a constatat că răspunsul renal la expansiunea volemică este extraordinar de rapid: încă în primul minut devin foarte evidente creşterea debitului urinar şi creşterea excreţiei de NaCl. Acest răspuns pare a fi strîns corelat cu procesul însuşi al expansiunii volemice mai curînd decît cu valoarea lui cantitativă, deoarece expansiunea volemică susţinută se poate asocia cu o natriureză a cărei creştere iniţială este urmată de o descreştere progresivă (1818). El este nespecific şi se însoţeşte de scăderea transportului tubular renal al glucozei (1449), Ca^{2+} (225, 1145), bicarbonatului (995), PAH (1723) şi, probabil, al Mg^{2+} (1145) şi al Cl^- (229). Ipoteticul agent humoral natriuretic apărut în această circumstanţă a fost inclus în clasa unor polipeptide de origine nervoasă (377) şi, mai recent, în aceea a prostaglan-

dinelor, care sînt considerate a fi „hormoni natriuretici" (1032, 1035, 1039). Rațiunea considerării uneia sau mai multor prostaglandine ca agenți natriuretici (sau ca participanți la formarea și eliberarea unui astfel de agent) a fost nu numai acțiunea natriuretică directă a unor prostaglandine, ci și similitudinea dintre efectele lor și acelea ale expansiunii volemice asupra rinichiului [creșterea marcată a diurezei și natriurezei și, într-o mai mică măsură, a excreției de K^+; creșterea debitului sanguin renal și redistribuția acestuia avînd ca urmare o mai intensă irigație corticală; neinfluențarea sau creșterea ratei de filtrare glomerulară; creșterea *clearance*-ului osmolalic; scăderea extracției de PAH (90, 860, 1143)]. Astfel, unele prostaglandine (PGE_2 și PGA_2) au o acțiune natriuretică semnificativă (1647) și micșorează extracția de PAH (1723) și captarea acestuia de către fragmentele de medulară renală *in vitro* (1039). Totuși, cantitativ, natriureza indusă de prostaglandine depășește rareori 10% din aceea care se observă în cursul expansiunii volemice (229). În ipoteza lui Lee și Ferguson (1031, 1035, 1039), care au lansat ideea rolului de „hormon natriuretic" al prostaglandinelor, se presupune că PGA_2 (sau un analog), prezent în mod normal în rinichi, este eliberată în circulație ca răspuns la expansiunea volemică și este ulterior readusă în corticala renală unde deprimă transportul tubular proximal. [Incriminarea PGA_2 în acest caz se bazează, pe de o parte, pe faptul că ea are o foarte puternică acțiune natriuretică și, pe de altă parte, pe faptul că, spre deosebire de PGE_2, ea nu este extrasă din circulația sanguină de către plămîn.] O alternativă a circulației PGA_2 de la locul de producere la locul de acțiune în cadrul acestui proces ar fi aceea că, după ce a fost secretată de celulele interstițiale ale papilei renale, ea trece direct în medulara renală externă și corticala renală (90, 1032, 1039) pe o cale intrarenală încă nedescoperită. Prostaglandinele ar putea ajunge din papilele renale în medulara externă și corticala renală, fie circulînd pe calea ramurilor ascendente ale *vasa recta* pînă în medulara renală internă și de-aici, prin venele lungi ale lui Barger și Herd (90), pînă în corticala renală, fie printr-un transfer contracurent din venele arcuate în arterele arcuate [în mod similar, $PGF_{2\alpha}$ trece din vena ovariană în artera uterină (1158) și, dacă are loc un astfel de transfer la acest nivel, este de acceptat că el poate avea loc și în rinichi], fie pe calea cir-

culaţiei sistemice (90). Ipoteza rolului de „hormon natriuretic" al prostaglandinelor lasă însă deschisă problema modului în care este stimulată formarea şi eliberarea lor în cursul expansiunii volemice, pentru că în această circumstanţă ar putea fi eliberate iniţial prostaglandine de origine extrarenală mai curînd decît prostaglandine de origine renală. Datele de observaţie disponibile astăzi nu pot exclude nici posibilitatea ca prostaglandinele de origine extrarenală puse în circulaţie în acest caz să constituie o verigă intermediară, la nivel tisular, a eliberării unui depresant neprostaglandinic (de exemplu, un polipeptid) al transportului tubular renal. Totuşi, cantităţi inhibitorii maxime de IM, administrate înainte de a se efectua încărcarea volemică acută, s-au dovedit a nu produce modificări semnificative ale natriurezei (229, 620, 945), deşi el blochează creşterea debitului plasmatic renal indusă de expansiunea volemică acută fără a bloca însă creşterea ratei de filtrare glomerulară (229) şi creşterea concentraţiei PGA_2 în corticala renală (90) [ceea ce nu trebuie să surprindă, pentru că, aşa cum s-a menţionat mai sus, s-a observat şi după administrare de prostaglandine o modificare importantă a debitului sanguin renal fără asocierea unei modificări corespunzătoare a ratei de filtrare glomerulară (942) şi pentru că, în condiţiile unei hemoragii acute (136) sau ale unei presiuni arteriale renale scăzute (1299), rezultatele obţinute prin administrare de prostaglandine sînt concordante cu observaţia, aparent surprinzătoare, de mai sus]. Comportamentul PGA_2 din corticala renală faţă de IM poate constitui un argument în sprijinul circulaţiei intrarenale a prostaglandinelor în cursul expansiunii volemice, dat fiind că, la iepure, se realizează în acest caz o repartiţie a prostaglandinelor din seria A proporţională cu masa tisulară a fiecărei zone renale: în corticala renală, care reprezintă aproximativ 70% din masa renală totală, se află aproximativ 1108 ng, în medulara renală, care reprezintă aproximativ 28% din masa renală totală, se află cam 62 ng, iar în papilele renale, care reprezintă numai 2% din această masă, se poate evidenţia un deficit de aproximativ 203 ng, ceea ce ar fi foarte greu de explicat fără a accepta posibilitatea circulaţiei intrarenale a prostaglandinelor, ştiut fiind că, în comparaţie cu medulara internă şi papilele renale, activitatea sintetazei prostaglandinice în corticala renală este, practic,

neînsemnată (66, 90). Indometacinul poate bloca sinteza de prostaglandine prin inhibiţia sintetazei prostaglandinice, dar nu poate influenţa repartiţia unor prostaglandine preformate într-un ţesut oarecare şi, ca atare, nu este de aşteptat ca el să influenţeze nivelul prostaglandinelor din corticala renală, atîta vreme cît în această regiune activitatea sintetazei prostaglandinice este, în mod normal, foarte slabă. De asemenea, este greu de admis că prostaglandinele formate în papilele renale trebuie să urmeze odiseea întregii circulaţii sistemice înainte de a ajunge în corticala renală, după cum este greu de admis ca celulele corticalei renale să aibă o preferinţă de captare pentru prostaglandinele de origine extrarenală mai mare decît o au pentru prostaglandinele de origine renală. Cu toate acestea, nu trebuie exclusă şi posibilitatea ca o anumită parte din cantitatea considerabilă de prostaglandine din seria A aflată în corticala renală în cursul expansiunii volemice saline să fie sintetizată *de novo* în această zonă renală, mai mult probabil în medulara renală externă şi în corticala renală juxtamedulară (90, 1016). Acest raţionament este concordant cu faptul că în cursul retenţiei de apă şi sare induse de acetatul de dezoxicorticosteron are loc o depleţie a granulelor osmiofile din celulele interstiţiale ale medularei renale interne, care conţin prostaglandine (1222, 1693). O astfel de depleţie de granule lipidice din celulele interstiţiale ale medularei renale a fost observată şi după cîteva zile de reducere a aportului de NaCl, restaurarea conţinutului granular al acestor celule producîndu-se în primele 30 minute de repleţie salină (795). În inhibiţia reabsorbţiei tubulare de Na^+ consecutivă creşterii debitului sanguin în corticala renală, indusă de prostaglandine şi expansiunea volemică salină şi, implicit, consecutivă creşterii presiunii sanguine în capilarele peritubulare (466), a fost incriminată şi inhibiţia de către aceşti compuşi a ATP-azei Na^+-K^+-dependente din pereţii tubilor renali (1002).

Sinteza *de novo* a prostaglandinelor în medulara renală în cursul expansiunii volemice este susţinută şi de cercetările lui Terashima şi colab. (1670), care au evidenţiat o creştere persistentă a concentraţiei PGE_2 în sîngele venei renale după injectarea intrarenală (pe calea arterei renale) de soluţie hipertonică de NaCl la cîine. Atît durata, cît şi amplitudinea acesteia sînt cu totul remarcabile. Incriminarea unei acţiuni toxice locale, intrarenale, a Na^+, ini-

ţiatoare a sintezei de PGE_2, pare a fi lipsită de consistenţă, cu atît mai mult cu cît datele privind concentraţia intrarenală de prostaglandine după încărcare salină sînt discordante: unele evidenţiază o scădere a concentraţiei de PGE_2 la şobolan (1694), altele o creştere a acesteia la cîine (1678), iar altele o creştere a concentraţiei de PGA_2 la iepure (1039). Creşterea osmolalităţii plasmei după încărcare cu Na^+ nu poate juca un rol critic în creşterea eliberării renale de PGE_2, pentru că după administrare de NaCl într-o concentraţie (0,5 M) care nu influenţează în mod semnificativ osmolalitatea plasmei, se produce o creştere semnificativă a nivelului acesteia în sîngele venos renal. De asemenea, nici creşterea debitului sanguin renal nu poate juca un astfel de rol în creşterea eliberării renale a PGE_2, fiindcă fenomenul are loc după administrarea de soluţie salină şi în cazuri în care debitul sanguin renal este menţinut constant (1678). Spre deosebire de ceea ce se întîmplă cu PGA_2, IM aboleşte modificările concentraţiei intrarenale de PGE_2 induse de administrarea de soluţie hipertonică de NaCl (1678).

Numeroşi cercetători (315, 522, 1041, 1819) au evidenţiat efectul antihipertensiv şi diuretic al PGA_1 în perfuzie intravenoasă (0,1—2,1 µg/kg/min) la bolnavi cu hipertensiune arterială esenţială şi/sau cu stări edematoase, efectul diuretic cel mai puternic obţinîndu-se cu doze sub 1,0 µg/kg/min. Efectul diuretic al PGA_1 nu a putut fi însă reprodus de Montgomery şi colab. (1214) la subiecţi normali şi bolnavi hipertensivi supuşi unei diete hiposodate (1,6 g/zi), cu toate că potrivit observaţiilor lui Zusman (1863), efectuate pe oameni sănătoşi, o dietă cu restricţie de sare duce la creşterea nivelului plasmatic al PGA_1. Lipsa efectului diuretic al PGA_1 în condiţiile unui aport sodat scăzut la oameni normali şi bolnavi hipertensivi nu poate fi corelată nici cu rezultatele lui Fulgraff şi colab. (563), potrivit cărora efectul diuretic al PGA_1 şi PGE_2 la şobolani este dependent, cantitativ, de balanţa de Na^+; în cazul unui aport scăzut de NaCl, diureza şi natriureza sînt stimulate de aceste prostaglandine, dar se obţine un efect opus în cazul unui aport crescut de NaCl. În acest context, trebuie subliniat că efectul diuretic al acestor prostaglandine se deosebeşte de acela al diureticelor medicamentoase, de felul acidului etacrinic, bumetanidului sau furosemidului, care cresc excreţia de sodiu la subiecţi normali (247, 1221)

şi bolnavi cu hipertensiune arterială (1241), independent de balanţa lor de Na^{+}. Efectul diuretic al prostaglandinelor se realizează printr-un mecanism fiziologic (asupra căruia se va insista în secţiunea următoare), în timp ce efectul diureticelor menţionate pare a se realiza printr-un mecanism neoperant în condiţii fiziologice.

Efecte asupra relaţiei renină-angiotensină

Se ştie că funcţia renală şi influenţa ei asupra homeostaziei hidrice şi electrolitice şi asupra presiunii sanguine sînt determinate de o multitudine de factori aparţinînd unor sisteme integrate neurogene şi hormonale (650). Acestea includ interrelaţiile renină-aldosteron, renină-ADH, renină--catecolamine şi relaţia dintre *macula densa* şi rata filtrării glomerulare. Stimularea sistemului renină-angiotensină, care determină în cea mai mare parte, dacă nu în totalitate, interrelaţiile de mai sus, duce la formarea intrarenală şi extrarenală de AT II (102), care, indiferent de origine, influenţează în mod substanţial funcţia renală. Formarea de AT II se află în dependenţă directă de secreţia renală de renină şi de activarea ei (1795, 1796, 1798). În acest proces, prostaglandinele par a juca un rol principal. Aşadar, ambele sisteme, şi anume sistemul renină-angiotensină şi sistemul prostaglandinic, sînt intim legate de reglarea homeostaziei hidrice şi electrolitice şi de reglarea presiunii sanguine. Modificările balanţei de apă şi electroliţi s-au dovedit a fi factori determinanţi ai funcţiei sistemului renină-angiotensină (633) şi, de asemenea, sinteza prostaglandinelor pare a fi influenţată în mod considerabil de aceste variabile (1171, 1694, 1797). Astfel, s-a demonstrat că stimularea sintezei de prostaglandine prin administrarea AA la iepuri (1017) şi cîini (315, 1673) duce la creşterea debitului sanguin renal, în special a componentei sale destinate corticalei renale juxtamedulare şi la creşterea diurezei şi natriurezei şi s-a arătat, de asemenea, că administrarea de AA la iepuri (1020) şi şobolani (1797) activează renina plasmatică. Pe de altă parte, s-a observat că depresiunea biosintezei intrarenale de prostaglandine indusă de inhibitorii sintetazei prostaglandinice (542, 543, 1735) reduce debitul sanguin renal, rata de filtrare glomerulară, volumul urinar şi natriureza (944, 1173, 1273,

1586) şi că aceşti inhibitori scad şi activitatea reninei plasmatice (1020, 1273). Invers, în condiţii experimentale diverse, ca scăderea presiunii de perfuzie renală (479, 1168), ischemia renală acută sau subacută (1792), administrarea intravenoasă de furosemid (1324, 1801) şi injectarea de AA în artera renală (1017, 1020, 1797), este stimulată atît producţia de prostaglandine, cît şi producţia de renină în rinichi. Mai mult, eliberarea bazală de renină, cît şi eliberarea de renină stimulată prin administrare de furosemid (1324, 1801), ischemie renală (479, 1168) sau prin insuficienţa renală acută produsă de glicerol (1700), pot fi reduse sau abolite de inhibitorii sintetazei prostaglandinice. Prin urmare, în aceste condiţii, în care secreţia crescută de renină se asociază cu o considerabilă scădere a rezistenţei vasculare renale (315, 479, 1017, 1020, 1168, 1673), creşterea eliberării de renină din rinichi depinde de activitatea sistemului prostaglandinic în acest organ (71, 231, 1292, 1797, 1801). În continuare, este rezonabil să se presupună că hiposecreţia de renină se datoreşte unei perturbaţii în biosinteza renală de prostaglandine (351). Efectul prostaglandinelor asupra secreţiei de renină poate fi direct sau indirect, secundar modificărilor provocate de prostaglandine în funcţiile renale (hemodinamică renală şi, implicit, neurotransmisia adrenergică la nivel renal, controlul excreţiei de Na^+). Localizarea reninei cu predominanţă în corticala renală (1795) şi posibilitatea ca prostaglandinele să fie sintetizate şi în această zonă a rinichiului (90, 1016, 1018, 1381) pledează însă şi pentru o interacţiune directă între prostaglandine şi renină (1798).

Este foarte interesant că interrelaţia renină-prostaglandine nu se limitează numai la prostaglandinele „clasice", ci se extinde pînă la precursorii lor, implicînd toţi (sau aproape toţi) compuşii intermediari (1017, 1020, 1797, 1798). Astfel, AA s-a dovedit a produce o creştere, dependentă de doză, a eliberării reninei nu numai *in vivo* (1020, 1797), ci şi *in vitro*, în fragmente de corticală renală incubate cu AA pînă la concentraţia de $4,5 \cdot 10^{-6}$ M (1798, 1799), ambele fenomene fiind inhibate de IM (1799), ceea ce, alături de evidenţierea recentă a sintetazei prostaglandinice în corticala renală (90, 1016, 1381), sugerează că prostaglandinele sau endoperoxizii lor realizează acest efect în mod direct. Deasupra acestei concentraţii se produce o depresiune a eliberării de renină *in vitro*, care este cu atît

mai importantă cu cît concentrația de AA este mai mare. O explicație a acestui fapt poate fi aceea că AA este convertit în metaboliți cu activitate biologică diferită, după cum el se află în concentrații mici sau în concentrații mari. De exemplu, s-a constatat că în veziculele seminale de berbec AA este convertit în mod preferențial în PGE_2 cînd concentrația lui în mediul de incubație este joasă și în $PGF_{2\alpha}$ cînd ea este înaltă (462, 543). Spre deosebire de PGE_2, care s-a dovedit a stimula eliberarea reninei din celulele corticalei renale la iepure (434), $PGF_{2\alpha}$ are un efect inhibitor asupra eliberării de renină (1792). O altă explicație posibilă ar fi aceea că în cazul unor concentrații mari de AA se formează pe cale neenzimatică produși de oxidare biologic activi. Argumentele în favoarea presupunerii că efectul AA asupra eliberării reninei se datorește formării prostaglandinelor și/sau endoperoxizilor sînt constituite în primul rînd de inhibiția de către IM și AET atît a eliberării bazale de renină, cît și a eliberării sale stimulate prin AA, dar ceea ce este mai interesant este constatarea că acești inhibitori ai sintetazei prostaglandinice influențează eliberarea stimulată a reninei prin AA numai la concentrații mici ale acestuia, constatare care sprijină explicația de mai sus (formarea de $PGF_{2\alpha}$ în mod preferențial în cazul concentrațiilor mari de AA) (1798).

PGG_2 și analogii săi sintetici (ASEP I și ASEP II) sînt aproape echipotenți în stimularea eliberării reninei (sînt necesare concentrații ceva mai mari de PGG_2 din cauza instabilității sale și a transformării sale rapide în PGE_2, PGD_2 sau $PGF_{2\alpha}$). Aceste constatări demonstrează că AA poate induce creșterea eliberării reninei prin intermediul acestui endoperoxid prostaglandinic. Interesant este că utilizarea ASEP I și ASEP II oferă posibilitatea de a discerne între endoperoxizii prostaglandinici și tromboxani în stimularea eliberării reninei de către AA, dat fiind că ASEP I s-a dovedit a mima în special endoperoxizii prostaglandinici, pe cînd ASEP II s-a dovedit a mima în special tromboxanii în acțiunea lor asupra trombocitelor. Pe baza acestei diferențieri în acțiunea acestor analogi sintetici ai PGG_2, s-a stabilit că eliberarea reninei indusă de AA este provocată prin intermediul endoperoxizilor prostaglandinici și nu prin acela al tromboxanilor (1798).

Așa cum s-a menționat mai sus, PGE_2 stimulează *in vivo* eliberarea reninei din celulele corticalei renale (434).

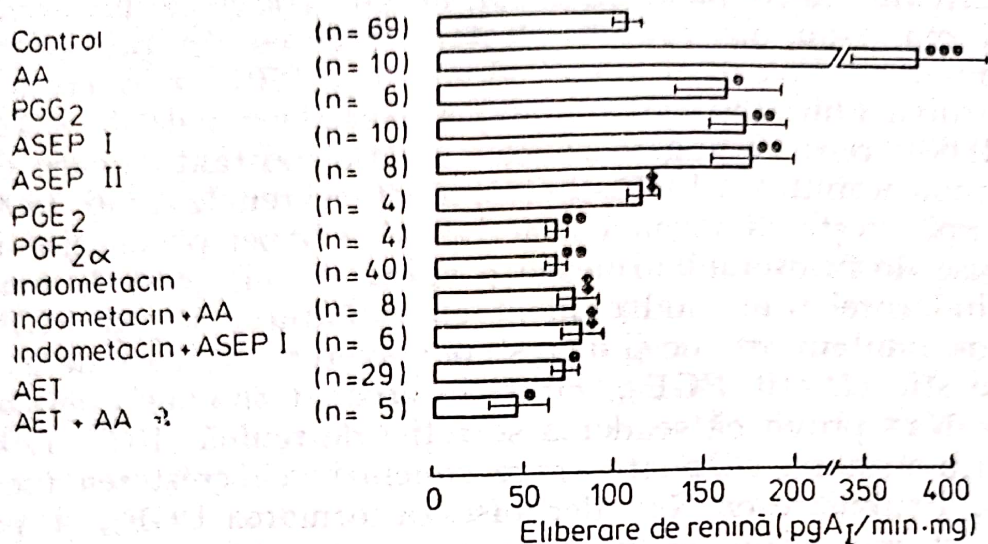


Fig. 44. Eliberarea absolută de renină (exprimată în ng AT I/mg/min) din fragmente de rinichi, incubate *in vitro* după adaos de AA ($2{,}4 \cdot 10^{-6}$ M), PGG_2 ($2{,}0 \cdot 10^{-6}$ M), ASEP I ($2{,}8 \cdot 10^{-6}$ M), ASEP II ($14{,}0 \cdot 10^{-6}$ M), PGE_2 (10^{-6} M), $PGF_{2\alpha}$ (10^{-6} M), IM și AET (pretratament *in vivo* și *in vitro*, 10^{-4} M) [după Weber și colab. (1798)].

În concentrații identice (10^{-12}—10^{-6} M), PGE_2 nu pare a avea efect asupra eliberării reninei din fragmente de țesut renal de iepure incubate *in vitro* (1798, 1799), iar PGE_1 se comportă la fel față de fragmentele de țesut renal de șobolan incubate în același mod (376). Discordanța dintre rezultatele obținute *in vivo* și cele obținute *in vitro* privind efectele PGE_1 și PGE_2 asupra eliberării de renină din țesutul renal nu are în prezent o explicație plauzibilă. Figura 44 ilustrează comparativ efectele prostaglandinelor și ale unora dintre precursorii lor în absența sau prezența unor inhibitori ai sintetazei prostaglandinice asupra eliberării renale de renină.

În ultima vreme, s-au acumulat date care conduc la concluzia că furosemidul și alte diuretice similare produc creșterea debitului sanguin renal și activarea concomitentă a eliberării de renină, ca urmare a eliberării de prostaglandine (1292) și că mecanismul primar de acțiune a acestor substanțe este creșterea eliberării de AA și endoperoxizi prostaglandinici (1801). Dealtfel, nivelul plasmatic al AA s-a dovedit a crește rapid după administrare de furosemid la om (1801) și, cu mare probabilitate, acest proces în care sînt implicate și celulele pereților vaselor sanguine din numeroase arii vasculare (rinichi, plămîn, ficat) începe prin

activarea fosfolipazei A. După administrarea de furosemid la om, s-au observat o creştere precoce (în primele 10 minute) a excreţiei renale de PGE_2 (1801) şi o creştere tardivă (după 30—60 minute) a excreţiei renale de $PGF_{2\alpha}$ (1800), ceea ce sugerează că această substanţă poate deprima activitatea PGE_2-9-cetoreductazei renale (1646, 1800). După creşterea iniţială a activităţii reninei plasmatice induse de furosemid urmează o scădere a ei, acest fenomen fiind corelat în mod evident cu evoluţia PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$. Concomitent are loc şi o creştere a excreţiei urinare de Na^+. Se ştie că atît $PGF_{2\alpha}$, cît şi încărcarea tubulară marcată cu Na^+ provoacă scăderea secreţiei de renină (1627, 1798). Prin urmare, se poate trage concluzia că creşterea încărcării tubulare cu Na^+ declanşează formarea $PGF_{2\alpha}$ şi, prin acest mecanism, ea poate provoca depresiunea activităţii reninei plasmatice.

Efectul inhibitor al IM asupra eliberării AA este un fapt bine stabilit (360), el fiind reproductibil şi după administrarea de furosemid (1468, 1801). Se poate spune că, cel puţin în parte, efectul inhibitor al IM asupra sintezei de prostaglandine se poate explica prin inhibiţia eliberării AA pe care el o produce. De asemenea, IM previne sau anulează activarea reninei plasmatice induse de furosemid (1289, 1452). În contrast cu ceea ce se întîmplă în cursul traumatismului chirurgical la iepuri anesteziaţi, la care IM modifică excreţia urinară de Na^+ (1289) şi la cîini normali, la care inhibiţia sintezei de prostaglandine prin IM este însoţită de creşterea natriurezei (943), el nu influenţează creşterea excreţiei urinare de Na^+ induse de furosemid la om (1801). Pe baza acestor constatări, s-ar putea imagina secvenţa etapelor de răspuns conjugat al sistemului prostaglandinic şi sistemului renină-angiotensină la substanţe diuretice de felul furosemidului. Furosemidul stimulează eliberarea de AA şi, implicit, sinteza de PGG_2, PGH_2 şi PGE_2, care, la rîndul lor, măresc rata de eliberare a reninei din rinichi şi debitul sanguin renal. Acest efect este potenţat de inhibiţia PGE_2-9-cetoreductazei produse de furosemid. Acesta ar fi punctul critic al secvenţei, punct în care intervine un al doilea mecanism, avînd ca element principal un sistem sensibil la variaţiile concentraţiei de NaCl din sînge şi ţesutul renal (PGE_2-9-cetoreductaza ar putea fi o componentă a acestui mecanism). Acest mecanism ar schimba direcţia biosintezei de prostaglandine de la PGE_2

către $PGF_{2\alpha}$ și ar produce prin intermediul acesteia din urmă un declin al eliberării de renină (1801). Conversiunea $PGE_2 \rightarrow PGF_{2\alpha}$ (aceste prostaglandine au efecte antagonice asupra eliberării de renină) este realizată de PGE_2-9-cetoreductază (1054), a cărei activitate se află sub un strict control al aportului de NaCl (1800), ceea ce a impus părerea că ea joacă rolul unui important mediator în interacțiunea prostaglandine-renină și în influența aportului de NaCl asupra ei. Această enzimă este prezentă în medulara și corticala renală la numeroase specii de mamifere, inclusiv iepurele și omul (919, 1645, 1800). După un aport mare de NaCl, excreția de Na^+ este de aproximativ nouă ori mai mare decît după un aport mic de NaCl, în timp ce volumul urinar este de numai două ori mai mare. Este interesant că există corespondențe evidente între variațiile excreției de Na^+ și variațiile activității reninei plasmatice, ale excreției de PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ și ale activității PGE_2-9-cetoreductazei (tabelul 16). Așadar, în condițiile unui aport crescut de NaCl, unei eliminări crescute de Na^+ îi corespunde o scădere a activității reninei plasmatice, o scădere a excreției urinare de PGE_2 și o creștere a activității PGE_2-9-cetoreductazei (în comparație cu ceea ce se întîmplă în cazul unui aport scăzut de NaCl). Aceste observații arată că în această circumstanță este perturbată, într-o anumită măsură, sinteza prostaglandinelor și că o parte din PGE_2 este convertită intrarenal în $PGF_{2\alpha}$. Modificări de același sens au fost observate și la oameni cu tulburări ale homeostaziei hidrice și electrolitice, la care apar modificări similare ale raportului $PGE_2/PGF_{2\alpha}$ în urină (573). Faptul că excreția urinară de $PGF_{2\alpha}$ rămîne relativ neschimbată în cursul încărcării saline, în timp ce excreția urinară de PGE_2 scade, este concordant cu observații efectuate la om și cîine, potrivit cărora eliberarea de renină scade concomitent cu creșterea excreției de Na^+ și $PGF_{2\alpha}$ (1627, 1801) și este, de asemenea, în concordanță cu ipoteza privind rolul central al PGE_2-9-cetoreductazei în mecanismul de conservare a Na^+, care permite ca, în condițiile unei încărcări saline, să se excrete cantități mari de Na^+ în volume mici de urină (1800). În cazuri de încărcare salină redusă, nivelurile crescute de PGE_2 pot mări reabsorbția de Na^+ în tubul contort distal (1083), iar în cazurile de aport crescut de NaCl, nivelurile crescute de $PGF_{2\alpha}$ pot bloca acest mecanism (scăderea concomitentă a nivelului de PGE_2 poate face ca

Tabelul 16. **Efectele aportului scăzut și ale aportului crescut de NaCl asupra unor parametri funcționali renali la iepure** [după Weber și colab. (1800)].

Aport de NaCl (g/100 g alimente)	UV_{Na^+} (mmol d^{-1})	UV (ml d^{-1})	E_{PGE_2} (μg^{-1})	$E_{PGF_{2\alpha}}$ (μg^{-1})	ARP (ng ml^{-1} h^{-1})
Scăzut: 0,25	6,1±0,4	146±8	1,90±0,10	2,10±0,20	12,9±1,2
Crescut: 2,50	53,8±4,0	295±11	0,53±0,17	2,43±0,30	1,8±0,3

Cifrele reprezintă valori medii ± e.s.m. UV_{Na^+} este excreția urinară de Na^+, UV este volumul urinar, E_{PGE_2} și $E_{PGF_{2\alpha}}$ sînt excreția urinară de PGE_2 și, respectiv, excreția urinară de $PGF_{2\alpha}$, iar ARP este activitatea reninei plasmatice (exprimată ca AT I).

acțiunea ADH asupra nefronului distal să fie mai eficientă) (1298, 1083). Cum PGE_2-9-cetoreductaza a fost depistată și în pereții altor vase sanguine decît cele din corticala renală (580, 1846), s-au făcut speculații asupra posibilității ca reactivitatea vasculară și presiunea sanguină să fie influențate direct de starea balanței de NaCl și apă (651, 1663).

Pe de altă parte, trebuie subliniat că existența unui sistem receptor specific pentru AT II este un fapt pus de multă vreme în discuție în cazul mușchiului neted vascular (932). Datele obținute din experiențe *in vivo* par a arăta că prostaglandinele acționează prin blocarea acestor receptori (1708), ceea ce ar însemna ca scăderea reactivității la AT II sub acțiunea acestor compuși să poată fi evidențiată și pe mușchiul neted vascular izolat [nu este însă cazul, cel puțin pentru PGE_1, care produce *per se* contracția mușchiului neted din aorta de iepure (931, 1652) și potențează acțiunea AT II, vasopresinei și 5-HT asupra acestui mușchi, dar nu și pe aceea a NA (931)]. Pe de altă parte, s-a observat că, după depleția stocurilor de NA sub acțiunea rezerpinei, PGE_1 nu mai potențează răspunsul mușchiului neted vascular la vasopresină, dar își păstrează capacitatea de a potența răspunsurile lui la AT II și 5-HT. Mușchiul neted din duodenul de șobolan este, dimpotrivă, relaxat de PGE_1 și atît pretratamentul său cu rezerpină, cît și acela cu agenți blocanți ai α-adrenoreceptorilor și ai β-adrenoreceptorilor abolesc acest efect, ceea ce arată că PGE_1 acționează asupra lui pe cale simpatică (931). Este, de asemenea, de notat că PGE_1 declanșează eliberarea catecolaminelor din medulosuprarenală la cîine (922). Toate aceste date plasează interacțiunea dintre PGE_1 și AT II pe o poziție foarte greu de explicat. Se pare că această interacțiune are loc pe membrana celulară, dar nu la nivelul receptorului specific pentru AT II (1708). Pompa de Na^+ membranică ar putea fi locul acestei interacțiuni, dat fiind că s-a constatat că în mușchiul neted uterin de șobolancă și acela din artera carotidă de cîine, AT II produce, concomitent cu răspunsul contractil, un remarcabil eflux de Na^+ (1710). Această presupunere se bazează pe observația că ouabaina, în concentrații mici, deprimă deopotrivă răspunsul contractil și efluxul de Na^+ induse de AT II, în timp ce PGE_1 potențează acest răspuns (1708). Cu observațiile de mai sus se poate constitui o serie de argumente cu greutate în sprijinul faptului că interrelațiile



dintre sistemul prostaglandinic și sistemul renină-angiotensină au implicații care nu se limitează numai la hemodinamică și funcția renală, ci se extind la toate ariile vasculare.

Relația prostaglandine — kinine la nivel renal

Așa cum s-a menționat în secțiunea precedentă, diuretice de felul furosemidului s-au dovedit a mări concentrația PGE_2 în sîngele venos renal și excreția ei urinară la om (1801). Williamson și colab. (1829) au raportat, de asemenea, creșterea concentrației de prostaglandine din seria E în sîngele venos renal în timpul creșterii maxime a debitului sanguin renal după administrare de furosemid la cîini anesteziați, iar Olsen și colab. (1292) au arătat că excreția urinară a acestor prostaglandine, care reflectă într-o bună măsură activitatea lor intrarenală (558), crește în primele 5—15 minute de la administrarea de bumetanid la cîinele normal. Aceste observații se corelează cu constatarea că IM inhibă creșterea debitului sanguin renal produsă de furosemid (101), acid etacrinic (1827) și bumetanid (1292). Însă, în timp ce creșterea concentrației de prostaglandine din seria E în rinichi pare a avea loc numai pe durata hiperemiei renale maxime induse de aceste diuretice (1292, 1828), excreția urinară a kalicreinei crește și evoluează paralel cu creșterea debitului sanguin renal (1291, 1292). Această observație sugerează că kininele pot fi mediatori vasculari ai efectului hemodinamic renal al bumetanidului, cu atît mai mult cu cît bradikinina s-a dovedit a fi un foarte puternic vasodilatator renal și a avea un important efect natriuretic (1835). Pretratamentul cu IM atenuează sau blochează (în funcție de doză) efectul vasodilatator renal al bradikininei și efectul ei natriuretic (1170), ceea ce arată că între sistemul prostaglandinic și sistemul kininic există o strînsă interrelație. Se presupune că prostaglandinele sensibilizează și amplifică răspunsurile vasculare mediate de kinine (1170, 1291), dar nu este exclusă nici posibilitatea ca IM să intercepteze sinteza kininelor la nivelul uneia sau mai multora dintre reacțiile constitutive ale acestui proces (1761). Cercetări recente (1290, 1293, 1294) insistă asupra similitudinii dintre modificările hemodinamice renale induse de furosemid și bumetanid și acelea observate în cursul

creşterii presiunii intrarenale provocate de agenţi mecanici nespecifici, care s-au dovedit, de asemenea, a stimula sinteza renală de prostaglandine (1294). Este de presupus că creşterea presiunii hidrostatice într-unul sau mai multe compartimente renale activează eliberarea conjugată de mediatori vasculari şi se pare că presiunea subcapsulară şi interstiţială crescută activează sinteza de prostaglandine renale (ceea ce explică faptul că activitatea prostaglandinică intrarenală este de scurtă durată şi este relativ crescută numai după administrarea bumetanidului), în timp ce presiunea intratubulară crescută activează sistemul kinetic care ar realiza veriga dintre hidrodinamica tubulară şi hemodinamica glomerulară.

Efecte asupra vezicii urinare

Inervaţia excitomotorie parasimpatică a vezicii urinare a fost descrisă de multă vreme (1014). Totuşi, răspunsul contractil al vezicii urinare la stimularea nervilor pelvini nu poate fi abolit prin atropină, cu toate că răspunsul ei contractil la ACh exogenă este inhibat în mod remarcabil de substanţe muscarinice (327). Acest fapt a făcut ca numeroşi cercetători să se îndoiască de exclusivitatea inervaţiei colinergice a acestui organ. Recent, Johns şi Paton (846) au sugerat că prostaglandinele ar putea fi implicate în excitarea nervoasă rezistentă la atropină a vezicii urinare de maimuţă şi iepure. Ambache şi Zar (45) sînt însă de părere că, cel puţin la cobai, este îndoielnic ca prostaglandinele să aibă un rol de mediator al neurotransmisiei, iar Burnstock şi colab. (264) consideră că ATP ar putea fi al doilea mediator la această specie. Aceleaşi puncte de vedere susţin şi alţi cercetători (421, 743). La şobolan, răspunsul vezicii urinare la stimulare nervoasă este inhibat total de cincocaină (30 μmol/1000 ml), dar este inhibat numai parţial de hioscină, în concentraţie mare (25 μmol/1000 ml, ceea ce înseamnă o concentraţie de cel puţin 100 ori mai mare decît aceea necesară pentru a inhiba răspunsul ei la ACh) şi de inhibitorii captării de colină (implicit, ai biosintezei de ACh), cum sînt hemicolinium-3 (500 μmol/1000 ml) şi troxipirolidinium (500 μmol/1000 ml). Aceştia din urmă produc o inhibiţie a răspunsului vezical la stimulare nervoasă de numai 50—60%, chiar şi în condiţiile unei depleţii ma-

xime a stocului de mediator colinergic (provocată prin stimulare cu curent electric de frecvenţă înaltă, creşterea frecvenţei stimulilor, creşterea duratei stimulării şi creşterea concentraţiei de troxipirolidinium). IM (50 μmol/1000 ml) produce o blocare parţială (de numai 30%) a răspunsului vezical la stimulare nervoasă (electrică), fără a afecta în mod deosebit răspunsurile la ACh şi hioscină sau troxipirolidinium. PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ (în concentraţii pînă la 2,9 μmol/1000 ml) produc numai o creştere lentă, la limita semnificaţiei, a tonusului şi activităţii contractile vezicale, iar influenţa lor asupra răspunsului vezical la stimulare nervoasă constă doar dintr-o uşoară potenţare. Totuşi, prostaglandinele produc totdeauna potenţarea acestui răspuns după IM, IM asociat cu hioscină sau IM asociat cu troxipirolidinium, în timp ce răspunsul motor vezical la ACh în prezenţa IM nu este influenţat de PGE_2 (327). Aceste observaţii tind să arate că la şobolan nu există o componentă colinergică în inervaţia vezicii urinare, deşi este posibilă şi alternativa ca inervaţia colinergică a acesteia să fie rezistentă la acţiunile hioscinei şi ale inhibitorilor captării de colină. Ele sînt însă ceva mai certe în a arăta că prostaglandinele sînt implicate în răspunsul vezical la stimulare nervoasă. Alţi cercetători (140, 476, 713, 871) au constatat că IM inhibă răspunsurile ileumului de cobai la stimularea electrică a nervilor săi colinergici. În vezica urinară de iepure eliberarea ACh pare a se însoţi de producerea intramurală de prostaglandine (762), dar, potrivit datelor prezentate mai sus, la şobolan implicaţia prostaglandinelor în răspunsul ei la stimularea nervoasă nu pare a fi dependentă de sistemul neuroefector colinergic. Efectul vezical al PGE_2 poate fi obţinut cu concentraţii mici şi, de aceea, nu poate fi atribuit creşterii uşoare de tonus şi activitate vezicală indusă de prostaglandinele care se produc în ţesutul vezical ca răspuns la stimularea nervoasă. De asemenea, este de subliniat faptul că răspunsurile vezicii urinare la ACh exogenă nu sînt modificate în mod semnificativ de PGE_2 în prezenţa sau absenţa IM şi că acest fapt sprijină punctul de vedere al lui Bennett şi colab. (140), care susţin că prostaglandinele seriei E pot stimula neuronii necolinergici din muşchiul neted longitudinal colic de cobai. Este însă puţin probabil ca PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ să joace rol de neuromediatori responsabili de contracţia vezicii urinare de şobolan în prezenţa hioscinei şi a troxipirolidiniumului. Răspunsurile

vezicale la PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$, chiar atunci cînd sînt în concentrații mari (2—3 μmol/1000 ml), sînt minime și se dezvoltă lent, în contrast cu răspunsurile rapide și puternice provocate de stimularea nervoasă. Pe de altă parte, IM nu inhibă complet răspunsurile vezicale la stimularea nervoasă în prezența hioscinei sau troxipirolidiniumului nici chiar atunci cînd concentrațiile de IM sînt mari, cum ar fi de așteptat să se întîmple, dacă prostaglandinele ar fi exclusiv responsabile de contracțiile vezicale rezistente la hioscină.

Din analiza observațiilor de mai sus reiese că cel mai plauzibil rol jucat de prostaglandine în funcția vezicii urinare ar fi acela de modulator al transmisiei influxului nervos, mecanismul lor de acțiune fiind creșterea ritmului de eliberare a mediatorului sau a eficacității acestuia. Experiențele privind neurotransmisia colinergică în ileumul de cobai sînt, de asemenea, sugestive în acest sens (140, 871). Acest rol se înscrie în rolul general (care se referă nu numai la neurotransmisia colinergică), și anume acela de facilitare a acțiunii neuromediatorului. Natura celui de-al doilea mediator în inervația excitomotorie vezicală nu este cunoscută. Unele observații au pus în discuție NA, 5-HT, bradikinina (816) și ATP (264). La șobolan însă ATP nu s-a dovedit a fi capabil să reproducă răspunsurile vezicale la stimularea nervoasă (264, 334).

Sistemul gastrointestinal

Prezența prostaglandinelor în tractul gastrointestinal la numeroase specii de animale și efectul lor evident asupra fragmentelor de perete gastric sau intestinal *in vitro* [acest efect este aplicat de mult timp în dozarea biologică a prostaglandinelor (142, 161, 902)] au condus la studii numeroase privind acțiunile acestor compuși asupra funcțiilor motorie și secretorie ale acestui tract.

Efecte asupra funcției motorii gastrointestinale

În general, prostaglandinele din seriile E și F au efecte stimulante asupra musculaturii netede digestive. *In vitro,* PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$ activează contracția muș-

chiului neted longitudinal ileal la majoritatea speciilor de animale de laborator (cobai, şobolan, hamster, iepure) (138, 164, 799, 801, 902). Există diferenţe calitative importante în răspunsurile muşchiului neted intestinal la prostaglandine *in vitro*. De exemplu, răspunsul muşchiului neted jejunal de iepure la $PGF_{2\alpha}$ este mult mai lent şi ceva mai slab decît răspunsul său la PGE_1 (801). Prostaglandinele din seria F produc, de asemenea, contracţia muşchiului neted circular gastrointestinal, în timp ce prostaglandinele din seria E îl relaxează (142, 535). [Acest ultim efect nu este influenţat de tetrodotoxină, hioscină sau pronetalol (138).] Efecte similare au fost obţinute *in vitro* pe muşchiul neted gastric şi intestinal uman (138, 535). În acest tip de experienţe, s-au putut obţine şi unele informaţii referitoare la mecanismul de acţiune a prostaglandinelor asupra muşchiului neted gastrointestinal. Astfel, s-a constatat că substituţia Na^+ cu Li^+ deprimă sensibilitatea muşchiului neted duodenal de iepure la PGE_1. În schimb, toxina botulinică în concentraţii care abolesc răspunsul la nicotină nu afectează răspunsul lui la această prostaglandină, ceea ce sugerează că, cel puţin în această circumstanţă, efectul ei este direct şi nu este mediat de inervaţia colinergică intrinsecă (1209). Pe de altă parte, contracţiile muşchiului neted ileal de cobai produse de PGE_1 sînt blocate parţial de atropină (1—10 ng/ml), dar gradul blocării nu poate fi influenţat de creşterea concentraţiei ei peste limita menţionată (792, 793). O inhibiţie parţială similară este produsă de hioscină şi tetrodotoxină (138). În consecinţă, intervenţia unei componente nervoase în răspunsul muşchiului neted ileal de cobai la PGE_1 nu poate fi exclusă. Răspunsul lui nu este însă afectat de hexametoniu, *methysérgide*, mepiramină (138). În acest context, este de notat că şi preparate de perete gastric de şobolan provenind din regiunea fundică, care au fost pretratate cu *methysérgide* (derivat butanolamidic al acidului 1-metil-*D*-lisergic) pentru a li se anula sensibilitatea la 5-HT, continuă să se contracte nu numai sub acţiunea PGE_1, ci şi sub acţiunea PGE_2, $PGF_{1\alpha}$ şi $PGF_{2\alpha}$ (348, 1734).

Efectele prostaglandinelor asupra motilităţii gastrointestinale *in vivo* variază cu specia. Cele din seria E s-au dovedit a produce contracţia muşchiului neted intestinal la şoarece (793, 795), cobai şi şobolan (139) şi a inhiba motricitatea antrului piloric şi a intestinului la cîine (1545),

pe cînd cele din seria F s-au dovedit a avea exclusiv un efect stimulant (142). La om, PGE_1 administrată *per os* (2 mg) accelerează tranzitul intestinal la nivel ileal și colic (1204). După administrarea ei în perfuzie intraluminală jejunală (1,5 μg/kg/min) nu s-au observat însă modificări semnificative ale tranzitului jejunal (1153, 1154). Mecanismul de acțiune a prostaglandinelor asupra motilității gastrice și intestinale nu este încă elucidat, cea mai dificilă problemă fiind reprezentată de natura și modul de acțiune a mediatorilor chimici la acest nivel. Posibilitatea ca ele să intervină în motilitatea mușchiului neted gastrointestinal prin influențarea reflexelor peristaltice, ca urmare a stimulării neuronilor necolinergici din plexurile intramurale gastrointestinale a fost pusă în discuție de Ambache și Freeman (42) și Kottegoda (970). În legătură cu această problemă este necesar să fie citate observațiile recente ale lui Fontaine și colab. (546), conform cărora răspunsul mușchiului neted longitudinal ileal de cobai în cursul activității peristaltice reflexe, care este constituit dintr-o contracție inițială slabă, de tip colinergic, urmată imediat de o a doua contracție, rapidă, de tip necolinergic (968, 1740), este influențat numai în cea de-a doua parte a sa de PGE_1 și PGE_2. Aceste prostaglandine produc, între limite largi de concentrație (0,63—2,50 μg/1000 ml), o stimulare a fazei necolinergice a răspunsului mușchiului neted longitudinal, o depresiune ușoară a contracției mușchiului neted circular și o scădere a pragului de expulzie a conținutului intraluminal. De asemenea, s-a constatat că PGE_1 și PGE_2 regularizează undele peristaltice reflexe, atunci cînd peristaltica gastrointestinală s-a dovedit a prezenta neregularități spontane. În concentrații echivalente (0,63—2,50 mg/1000 ml), IM produce inhibiția fazei secunde, necolinergice, a răspunsului peristaltic reflex al mușchiului neted longitudinal gastrointestinal. Efecte similare se obțin și cu alți inhibitori ai sintetazei prostaglandinice (AAS, acid flufenamic, fenilbutazonă și suprofen). Toți acești compuși, în concentrații mari (10 mg/ml), provoacă întîrzierea declanșării răspunsului peristaltic reflex, inhibă atît activitatea mușchiului neted longitudinal, cît și pe aceea a mușchiului neted circular și reduce expulzia conținutului intraluminal în cursul fiecărei unde contractile. PGE_1 și PGE_2 sînt capabile să producă reversiunea efectelor acestor inhibitori ai sintetazei prosta-

glandinice asupra răspunsului peristaltic reflex ileal. În acest caz, este restaurată, în special, faza rapidă, necolinergică, a acestui răspuns. Aceste observații demonstrează că PGE_1 și PGE_2 facilitează inducția activității peristaltice reflexe a mușchiului neted intestinal, comportîndu-se ca factori modulatori și normalizatori ai acestei activități (546). Este interesant că inhibitorii sintetazei prostaglandinice, în concentrații mari (de 2—10 ori mai mari decît CI_{50} pentru această enzimă), prezintă efecte evidente chiar asupra țesuturilor în care sinteza prostaglandinelor este stimulată prin AA (1741), ceea ce înseamnă că sinteza endogenă de prostaglandine nestimulată este foarte susceptibilă de inhibiție sau că la aceste concentrații pot apărea și alte efecte, nespecifice (141). Au fost propuse și alte mecanisme, de ordin local, privind acțiunea prostaglandinelor asupra mușchiului neted gastrointestinal (114).

Creșterea motilității gastrointestinale la om sub acțiunea PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ (administrate *per os* în doză de 10—40 μg/kg) se însoțește de colici abdominale și diaree, care pot fi atribuite accelerării tranzitului intestinal (808, 1205), motiv pentru care se consideră că inhibitorii sintetazei prostaglandinice pot avea o indicație terapeutică în diaree, cel puțin în unele forme ale ei (355, 629, 1837). Se pare însă că prostaglandinele au, de asemenea, un efect propriu asupra transferurilor de apă și electroliți la nivel intestinal, fapt demonstrat la om în cazul PGE_1 (1153, 1154).

Efecte asupra funcției secretorii gastrice

S-a demonstrat de multă vreme că administrarea intravenoasă la cîine a PGE_1 și PGE_2 inhibă secreția gastrică stimulată de alimente sau histamină (1 mg/60 min) (1432), în timp ce PGA_1 inhibă numai secreția gastrică stimulată prin alimente și nu și pe aceea stimulată prin histamină (1280). Mai mult, s-a constatat că PGE_1 produce la această specie și inhibiția secreției gastrice indusă de pentagastrină (75 μg/kg/min) și 2-dezoxiglucoză (200 mg/kg) (1251). Cu PGE_1 se poate obține inhibiția secreției gastrice la cîini neanesteziați avînd fie mic stomac inervat (Pavlov), fie mic stomac denervat (Heidenhain), fie fistulă gastrică, gradul inhibiției fiind dependent de doza de PGE_1 (o doză

de 1 μg/kg/min produce o inhibiție de aproximativ 60%) (793, 1432, 1433). În cursul testării $PGF_{2\alpha}$ la cîine pentru acțiunea ei asupra secreției gastrice histaminice s-a constatat că ea nu o influențează (1432). Inhibiția secreției gastrice de către aceste prostaglandine a fost semnalată și la șobolani (1109, 1403, 1433, 1542), la care s-au obținut efecte pozitive în tratamentul ulcerului gastric experimental prin administrare subcutanată de PGE_1 (1433) și PGE_2 (1434). Este de notat că la șobolani PGE_1 abolește nu numai secreția gastrică declanșată de excitanți chimici, ci și pe aceea indusă de stimularea vagală (1542). De asemenea, analogi ai PGE_1 s-au dovedit a inhiba secreția gastrică acidă la aceste animale (1081, 1082). La om, la fel ca și la cîine, PGA_1 deprimă răspunsul secretor gastric la histamină și pentagastrină (1223, 1834). PGE_1 administrată *per os* nu inhibă secreția gastrică indusă de pentagastrină nici chiar în cazul unor doze mari (40 μg/kg), care provoacă tulburări importante ale motilității intestinale și colecistice (regurgitație biliară masivă din duoden în stomac, probabil ca urmare a relaxării sfincterului piloric) (808), dar o inhibă dacă este administrată intravenos în doze mult mai mici (4—5 μg/kg/30 min) (335, 336). PGE_2 fiind prezentă în toate regiunile peretelui gastric uman (10—36 μg/g proteină solubilă din homogenat de mucoasă și submucoasă gastrică)(144, 145), posibilitatea ca ea să controleze secreția acidă gastrică a fost luată în considerație de Bennett și colab. (145), dar potrivit rezultatelor lor [niveluri scăzute de PGE_2 în sucul gastric după administrare de stimulenți ai secreției acestuia (1,19±0,28 μg/ml după stimulare cu pentagastrină în comparație cu nivelul bazal de 2,40±0,85 μg/ml, incapacitatea IM (în concentrație sanguină de 1,1±3,5 μg/ml) de a mări secreția gastrică acidă], această prostaglandină nu funcționează ca inhibitor al secreției gastrice acide la om. Asupra controlului debitului sanguin în mucoasa gastrică exercitat de prostaglandine există informații recente interesante (571). Din nefericire, tehnica cea mai frecvent utilizată pentru estimarea acestui debit (*clearance*-urile de aminopirină și anilină) dă valori aproximative în cazurile cînd debitul sanguin în mucoasa gastrică și secreția gastrică acidă evoluează în sensuri opuse, din cauza faptului că, indiferent de modificările acestui debit, aciditatea crescută a secreției gastrice amplifică aceste *clearance*-uri, în timp

ce aciditatea ei scăzută le deprimă (834, 1110). În consecință, observațiile care urmează a fi discutate mai jos cu privire la efectele prostaglandinelor asupra relației dintre irigația sanguină a mucoasei gastrice și secreția ei trebuie acceptate cu rezerva care decurge din acest fapt. Main și Whittle (1111) au raportat că secreția gastrică acidă indusă de pentagastrină și histamină se însoțește de creșterea debitului sanguin în mucoasa gastrică. În această circumstanță, pot apărea unele prostaglandine în sucul gastric (448), ceea ce justifică presupunerea că prostaglandinele endogene sînt implicate fiziologic în aceste procese. Însă, deși, de exemplu, PGE_1 are efecte vasodilatatoare remarcabile în numeroase și importante arii vasculare și, în doze care inhibă secreția gastrică la cîine și șobolan, produce o foarte intensă scădere a presiunii arteriale sistemice, s-a constatat că ea micșorează în mod evident debitul sanguin în mucoasa gastrică (evaluat prin metoda *clearance*-ului aminopirinei) (834, 1833). Prin măsurători directe s-a demonstrat că PGE_2, histamina și pentagastrina sînt agenți vasodilatatori în aria vasculară gastrică și că IM reduce debitul sanguin bazal în mucoasa gastrică prin blocarea vasodilatației prelungite consecutive administrării de pentagastrină (571). Aceste observații sugerează că prostaglandinele vasodilatatoare, produse și eliberate în cantități bazale, mențin acest debit la niveluri bazale și că pentagastrina poate stimula ritmul de producere și eliberare a acestor prostaglandine. De asemenea, s-a constatat că IM produce o ușoară scădere în răspunsul vasomotor gastric la PGE_2 și histamină. Deși, sub aspect statistic, rezultatele care au evidențiat acest fapt au o anumită semnificație, sub aspect biologic aceste rezultate sînt oarecum îndoielnice pentru că ele reliefează un aspect mult mai puțin însemnat din punct de vedere cantitativ decît blocarea indusă de IM a răspunsului vasomotor gastric la pentagastrină. Efectele pentagastrinei asupra irigației sanguine și a secreției gastrice par a fi mediate de histamină, pentru că pentagastrina s-a dovedit în stare să mobilizeze histamina gastrică (879) și să stimuleze activitatea decarboxilazei histidinice (enzima responsabilă de conversiunea histidinei în histamină)(880). În acest context, se cuvine a fi luate în considerație în mod corelativ o serie de rezultate, ca cele care sînt prezentate în continuare.

Substanțele blocante ale receptorului H—2, cum sînt

burinamida și metiamida, s-au dovedit a inhiba atît secreția gastrică acidă indusă de pentagastrină, cît și pe aceea indusă de histamină (209, 571) și, mai mult, ele s-au dovedit a bloca creșterea indusă de pentagastrină a debitului sanguin din mucoasa gastrică, și anume a componentei tardive, prelungite a acestei creșteri (571). De asemenea, s-a constatat că difenhidramina, substanță blocantă a receptorului H—1, abolește faza inițială a vasodilatației induse de pentagastrină în mucoasa gastrică. Aceste fapte sugerează că histamina eliberată sub acțiunea pentagastrinei exercită o influență locală deopotrivă asupra receptorului H—1 și asupra receptorului H—2 din pereții arterelor gastrice și că acțiunea vasodilatatoare prelungită din mucoasa gastrică, provocată de pentagastrină, implică eliberarea de histamină endogenă care acționează asupra receptorului H—2. Cum componenta tardivă a creșterii debitului sanguin indusă de pentagastrină în mucoasa gastrică este inhibată și de IM, este logic să se presupună că mediatorul final al vasodilatației gastrice este o prostaglandină și că sinteza și/sau eliberarea acesteia poate fi stimulată de pentagastrină (571). Pe baza acestor observații este posibil să se stabilească următoarea succesiune de evenimente provocate de pentagastrină în mucoasa gastrică: pentagastrina eliberează histamină, aceasta activează la rîndul ei receptorul H—2, iar activarea acestui receptor duce la mobilizarea prostaglandinelor vasodilatatoare endogene. Dacă efectele pentagastrinei sînt atribuite histaminei, eliberată consecutiv acțiunii ei, atunci histamina endogenă ar trebui să mimeze efectele celei dintîi, iar aceste efecte ar trebui să fie influențate în mod similar de antagoniștii celor două substanțe. În cazul modificărilor de debit sanguin în mucoasa gastrică, induse de histamină și mediate de receptorul H—2, investigația este dificilă din cauza efectelor histaminei exogene mediate de receptorul H—1 care se suprapun efectelor histaminei endogene. Incapacitatea metiamidei de a bloca *per se* vasodilatația gastrică histaminică este concordantă cu ineficacitatea ei binecunoscută în combaterea efectelor hipotensoare ale histaminei la cîine (210). IM produce o ușoară, dar semnificativă, reducere a răspunsului la histamina exogenă, deși acest efect este mult mai puțin intens decît sînt efectele lui asupra vasodilatației provocate de pentagastrină. Totuși, atunci cînd efectele

predominante H—1 ale histaminei sînt blocate cu difenhidramină, există de obicei un răspuns rezidual. Acest răspuns rezidual (probabil răspuns determinat de receptorul H—2) poate fi blocat complet prin adaos de IM şi metiamidă, ceea ce înseamnă că, la fel ca şi pentagastrina, histamina exogenă poate produce o uşoară vasodilataţie mediată de prostaglandine prin stimularea receptorilor H—2 din pereţii vaselor sanguine gastrice. Corelînd aceste observaţii cu constatarea că efectul stimulant al pentagastrinei asupra secreţiei gastrice poate fi blocat de antagoniştii receptorului H—2 (209) şi potenţat de inhibitorii sintezei de prostaglandine (1112), se poate vedea că stimularea secreţiei gastrice acide, indusă de mobilizarea histaminei şi activarea receptorului H—2 de către pentagastrină, se însoţeşte de o vasodilataţie mediată de prostaglandine, care par a opera asupra secreţiei gastrice acide printr-un mecanism de *feed-back* negativ. Această vasodilataţie este prevenită de IM, care potenţează concomitent secreţia acidă stimulată. Faptul că IM (şi nu metiamida) reduce debitul sanguin gastric de repaus sugerează că o anumită parte din secreţia de prostaglandine nu se află sub control histaminic (571).

Rolul prostaglandinelor în protejarea mucoasei gastrice împotriva ulceraţiei este astăzi mai mult decît o simplă supoziţie, de vreme ce IM s-a dovedit a fi, cu certitudine, ulcerogenic, iar prostaglandinele din seria E s-au dovedit în stare să prevină ulcerele gastrice induse de IM la animale de laborator (1433, 1820, 1821) şi, mai mult, de vreme ce chiar ulcerele gastrice spontane la om pot fi prevenite prin tratament cu derivatul (15R) — 15-metilat al PGE_2 (899). Prostaglandinele pot să fie socotite ca factori de protecţie a „barierei mucoase" gastrice (571). Este puţin probabil ca efectul IM asupra secreţiei gastrice acide să fie responsabil în mod exclusiv de producerea ulceraţiilor mucoasei gastrice, dat fiind că acestea pot fi observate şi în condiţii bazale (cînd secreţia acidă este scăzută) şi pot fi prevenite prin administrarea unor prostaglandine care s-au dovedit a nu inhiba secreţia gastrică acidă (1430). Acţiunea IM de reducere a debitului sanguin în mucoasa gastrică şi de blocare a vasodilataţiei gastrice induse de pentagastrină poate contribui la producerea leziunilor mucoasei gastrice în special atunci cînd formarea de HCl este simultan crescută sau, cum se întîmplă în cazul AAS,

există o retrodifuziune a H^+ în mucoasa gastrică (413). Reducerea debitului sanguin gastric realizată prin ligaturarea arterelor și venelor gastroepiploice drepte și stîngi (643) sau prin injectarea de microsfere de material plastic în aceste artere la cîine (1529) este urmată de producerea unor ulcerații gastrice. Prin analogie, capacitatea prostaglandinelor din seria E de a mări debitul sanguin gastric și de a inhiba secreția gastrică acidă poate fi considerată ca un mecanism de protecție împotriva ulcerului gastric sau, cel puțin, ca parte componentă a unui asemenea mecanism.

Alte opinii (834, 1251, 1833) limitează mecanismul activității antisecretorii gastrice a prostaglandinelor la o acțiune directă a lor asupra celulelor secretoare din mucoasa gastrică, excluzînd sau minimalizînd contribuția reducerii debitului sanguin în mucoasa gastrică. Inhibiția secreției gastrice produse de prostaglandine a fost corelată și cu modificări ale nivelului de AMPc în celulele mucoasei gastrice induse de prostaglandine (1057, 1058, 1542, 1794, 1833).

Interrelațiile dintre prostaglandine și hormonii glandulari

Hormonii hipofizari

Rolul anumitor prostaglandine în eliberarea fiziologică a unor hormoni hipotalamici și hipofizari — cum sîn TRH și TSH (1101, 1672), LH și LH—RH (1422, 1691), prolactina (267), ACTH (714, 744, 1338), hormonul de creștere (659, 1095) și gonadotropinele (1296) — este pus din ce în ce mai mult în discuție, după cum — de curînd — au devenit actuale în preocupările unor cercetători (1201, 1438, 1439) efectele oxitocinei asupra sintezei și eliberării unor prostaglandine în țesuturile asupra cărora ea acționează specific. În general, se consideră că prostaglandinele pot funcționa ca mediatori în controlul secreției *releasing-hormone*-ilor hipotalamici (80, 1510), că ele au capacitatea de a potența neurohormonii hipotalamici (714, 1284) și, de asemenea, că ele pot să acționeze direct la nivelul hipofizei prin intermediul unor receptori prostaglandinici ai acestei glande (1721).

Tirotropina și releasing-hormone-ul său

În producerea și eliberarea TSH de către hipofiza anterioară au fost incriminate, cu funcție de mediatori, PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$ (460, 1101, 1860, 1861) și AMPc (240,1625). Ulterior, aceste observații au fost infirmate de Tal și colab. (1672), cel puțin cele privitoare la rolul PGE_1 și $PGF_{1\alpha}$ în acest proces. Folosind metode mai precise, specifice (metode radioimunologice), ei au demonstrat *in vitro* că, în timp ce TRH stimulează eliberarea de TSH din hipofiza anterioară de șobolan în mediul de incubație, PGE_1 și $PGF_{1\alpha}$ nu au astfel de efect și, mai mult, că acidul 7-oxo-13-prostinoic (antagonist prostaglandinic) nu influențează efectul TRH asupra eliberării TSH în prezența acestor prostaglandine. Este interesant că TRH, în concentrații de 1—1000 ng/ml, nu afectează concentrația intracelulară de AMPc, pe cînd PGE_1, în concentrație de $5 \cdot 10^{-5}$ M, o mărește de 20 ori. [Zor și colab. (1860, 1861) au arătat pentru prima dată, în experiențe *in vitro*, că PGE_1 stimulează activitatea AC și mărește concentrația de AMPc în hipofiza anterioară.] În aceeași concentrație, $PGF_{1\alpha}$ s-a dovedit a fi ineficace. Aceste observații demonstrează existența unei remarcabile disociații între nivelul AMPc hipofizar și eliberarea TSH sub acțiunea TRH sau PGE_1 și sugerează că prostaglandinele nu influențează direct acțiunea TRH asupra eliberării TSH. AMPc pare a fi mai curînd un modulator decît un mediator al acțiunii TRH hipotalamic asupra TSH hipofizar (1672). Coudert și Faiman (379) au raportat că eliberarea TSH la om *in vivo* nu este influențată de $PGF_{2\alpha}$.

Hormonul luteinizant

Contradicții există în prezent și în privința efectelor prostaglandinelor asupra eliberării hipofizare de LH. În timp ce Zor și colab. (1860, 1861) și Chobsieng și colab. (328) au raportat lipsa efectelor PGE_1 și PGE_2 asupra eliberării LH din hipofiza anterioară de șobolancă, Ratner și colab. (1422) au găsit că la concentrații joase ale PGE_1 (10^{-6} M) nu au loc creșteri semnificative ale eliberării lui din hipofiza anterioară de șobolancă în cursul incubației *in vitro*, dar pe măsură ce concentrația acestei prostaglan-

dine crește (pînă la 10^{-4} M), crește în mod evident și eficacitatea ei, creșterea eliberării de LH în acest caz evoluînd paralel cu creșterea concentrației intracelulare de AMPc. Acest fenomen s-a dovedit a fi reproductibil *in vivo*. Astfel, dacă după 10 minute de la administrarea intravenoasă de PGE_1 (5 μg) la șobolan, nivelul hipofizar al AMPc crește substanțial, fără a se înregistra și o creștere concomitentă sau consecutivă a nivelului seric al LH, după administrarea unei doze mai mari de PGE_1 (20 μg) se produce o creștere mai importantă a nivelului AMPc hipofizar, care se însoțește de o creștere semnificativă a nivelului seric al LH. Aceste observații sugerează că efectul PGE_1 asupra eliberării LH este mediat de sistemul AC—AMPc—FDE. Ele sînt concordante cu constatările lui Spies și Norman (1610), care au raportat că injectarea PGE_1 în cel de-al treilea ventricul cerebral stimulează ovulația la șobolance sub anestezie cu barbiturice [barbituricele blochează temporar sistemul hipotalamic preoptic declanșator al eliberării LH (972)] și ale lui Tsafriri și colab. (1702), care au făcut constatări similare în experiențe cu PGE_2 și IM pe șobolance. Dat fiind că s-a observat o activare a eliberării LH din hipofiza anterioară de șobolancă *in vitro* după adaos de dibutiril-AMPc și aminofilină în mediul de incubație, incriminarea sistemului AC—AMPc—FDE în eliberarea LH este justificată (1115, 1421). Prostaglandinele stimulează eliberarea hipofizară de LH nu numai la șobolance normale, ci și la șobolance ovariectomizate (702) sau tratate cu hormoni estrogeni (118). La șobolance cu leziuni electrolitice bilaterale în hipotalamusul anterior (imediat deasupra chiasmei optice), menite să realizeze o blocare permanentă a sistemului hipotalamic preoptic declanșator al eliberării LH, s-a observat că PGE_2 (5 μg), injectată în cel de-al treilea ventricul cerebral, induce ovulația în 57% din cazuri (1691), ceea ce arată că este verosimilă prezumpția potrivit căreia anumiți produși cerebrali ajung în sîngele plexului portal hipofizar și, pe această cale, influențează direct funcția hipofizei anterioare (885, 928, 959, 960, 1087). PGE_2 ar putea face parte din categoria acestor compuși, cu atît mai mult cu cît ea este prezentă în structurile nervoase din această zonă cerebrală și cu cît numeroase observații furnizate de experiențe *in vitro* (702, 1115, 1422, 1610) converg către aceeași concluzie. În acest context, este interesant de subliniat că Spies

şi Norman (1610) şi Harms şi colab. (702) au constatat că, în timp ce introducerea prostaglandinelor din seria E în cel de-al treilea ventricul cerebral stimulează eliberarea hipofizară de LH, injectarea lor intrahipofizară rămîne fără efect şi că Chobsieng şi colab. (328) au raportat că administrarea intravenoasă de PGE_2 (100 µg) la şobolani imaturi, de ambele sexe, măreşte nivelul seric al LH şi că acest efect poate fi anulat prin administrarea prealabilă de ser anti-LH—RH. Aşadar, se pare că acţiunea unor prostaglandine asupra eliberării LH se realizează pe o cale mediată, anume prin stimularea directă a neuronilor hipotalamici producători de LH—RH (1691). Această ipoteză este susţinută de rezultatele experimentale ale lui Ojeda şi colab. (1284), care au arătat că blocarea farmacologică a receptorilor colinergici, adrenergici, dopaminergici şi serotoninergici nu poate permite eliberarea hipofizară de LH indusă de PGE_2. $PGF_{2\alpha}$ s-a dovedit, de asemenea, a induce creşterea nivelului LH în sîngele bovinelor (363, 658, 951, 1095), efectul ei fiind, ca şi în cazul PGE_2, un efect mediat de un hormon hipotalamic inductor al eliberării LH din hipofiza anterioară (*gonadotropin releasing hormone*, GRH) (363).

Oxitocina

După ce Karim şi colab. (900, 907) au descris „acţiunea oxitocinică" a prostaglandinelor ca fiind o acţiune fiziologică, au fost raportate numeroase date care spijină punctul de vedere că prostaglandinele eliberate de miometru *in vivo* ca urmare a contracţiei sale induse de oxitocină (1206, 1436, 1536) acţionează sinergic cu aceasta din urmă atît asupra miometrului (145, 254, 561, 1069), cît şi asupra endometrului (1438, 1439). Însă este foarte greu de stabilit, pe baza acestor rezultate, dacă oxitocina are un efect direct sau unul indirect asupra eliberării prostaglandinelor, pe de o parte pentru că inducerea mecanică a unor modificări în conformaţia peretelui uterin are aceleaşi efecte ca şi oxitocina asupra eliberării lor (281, 954, 1374, 1391, 1436), iar pe de altă parte pentru că, atunci cînd oxitocina este injectată în artera uterină la oaie, către sfîrşitul fazei luteale, ea modifică activitatea contractilă a miometrului, dar măreşte secreţia uterină de $PGF_{2\alpha}$ de aproape 10 ori

(1436), efecte evidente, de asemenea, în cursul administrării oxitocinei în circulația sistemică la oi în gestație și oi în stare puerperală (1206). Experimentînd pe un sistem *in vitro*, Vane și Williamson (1739) au pretins a fi adus dovada că acțiunea primară a oxitocinei este, de fapt, stimularea sintezei de prostaglandine în celulele miometriale și endometriale și că prostaglandinele eliberate în cursul acestui proces sînt responsabile în cel mai înalt grad de producerea contracției uterine, ceea ce înseamnă că acțiunea oxitocinei asupra miometrului este mediată de prostaglandine. Însă datele obținute pe uterul negestant *in situ* sînt numai parțial concordante cu acest punct de vedere. Mai mult, aceste date arată că se poate stabili o anumită relație între reactivitatea uterină la oxitocină și prostaglandine, pe de o parte și stadiul expunerii miometrului la acțiunea steroizilor ovarieni în cursul ciclului estral pe de altă parte. Se știe că această stare de impregnare steroidică a miometrului și endometrului prezintă diferențe critice de la un interval de trei zile la altul ale ciclului estral. Astfel, în cea de-a treia zi a acestui ciclu nivelul progesteronului este minim și se menține scăzut timp de 5—6 zile, dar concomitent se produce o ridicare postestrală, trecătoare, a hormonului estrogen (110, 382). În ziua a opta, ovarul ajunge să secrete progesteron într-un debit maxim (383, 1684), dar producția de hormon estrogen este relativ mică (110, 383). În cea de-a 14-a zi, cînd faza luteală este aproape de sfîrșit, concentrația progesteronului circulant începe să scadă, iar aceea a hormonului estrogen tinde să crească (110, 382). În aceste momente nu s-a putut constata o creștere spontană a concentrației de $PGF_{2\alpha}$ în sîngele venos uterin, cu excepția celei de-a 14-a zile, cînd poate fi observată, uneori, o ușoară creștere a concentrației acestei prostaglandine (110, 383, 1439). Miometrul pare a fi mai sensibil la oxitocină în doze moderate (1—5 mU/ /min) în ziua a treia în comparație cu ziua a 14-a (fig. 45), iar sensibilitatea lui la $PGF_{2\alpha}$ variază în mod similar (fig. 46). De asemenea, secreția de $PGF_{2\alpha}$ în miometru, ca răspuns la acțiunea oxitocinei, variază în mod diferit în cursul ciclului estral. Astfel, sub acțiunea acestui hormon hipofizar se produce o creștere, dependentă de doză, a eliberării de $PGF_{2\alpha}$ în uter în cea de-a treia zi și, în loc să fie ineficace în cea de-a 14-a zi, ea provoacă creșteri precoce ale secreției acestei prostaglandine, asociate sau

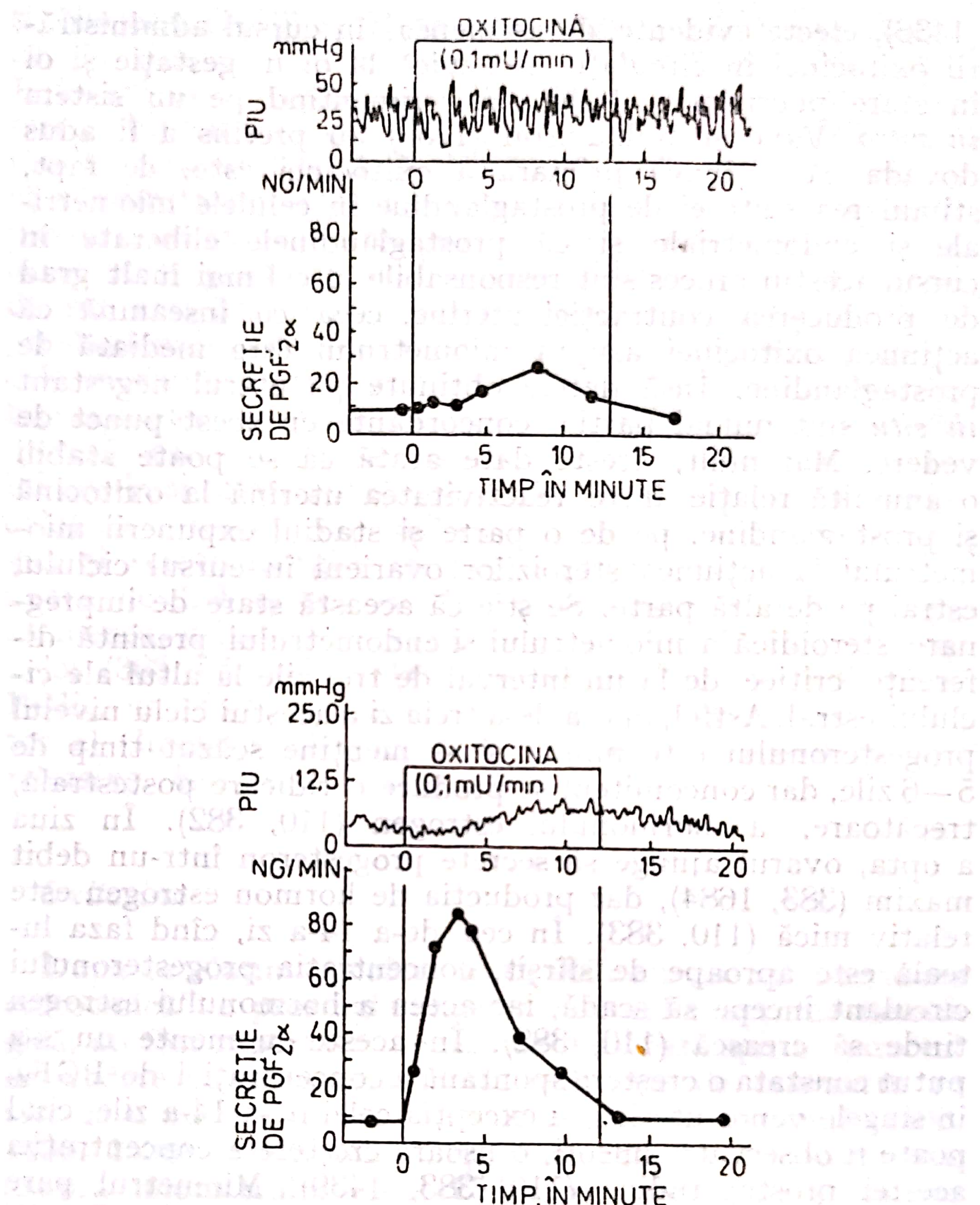


Fig. 45. Efectul oxitocinei injectate în artera uterină (0,1 mU/min) asupra presiunii intrauterine (PIU) și a ratei de eliberare a $PGF_{2\alpha}$ în sîngele venos uterin în cea de-a 3-a zi *(sus)* și cea de-a 14-a zi *(jos)* a ciclului estral la oaie [după Roberts și McCracken (1438)].

nu cu o slabă activare a motilității uterine. Se consideră că aceste observații sînt edificatoare în ceea ce privește faptul că eliberarea $PGF_{2\alpha}$ în miometru, indusă de oxitocină, nu este o condiție obligatorie pentru activitatea contractilă crescută a acestuia (1438). Așadar, oxitocina

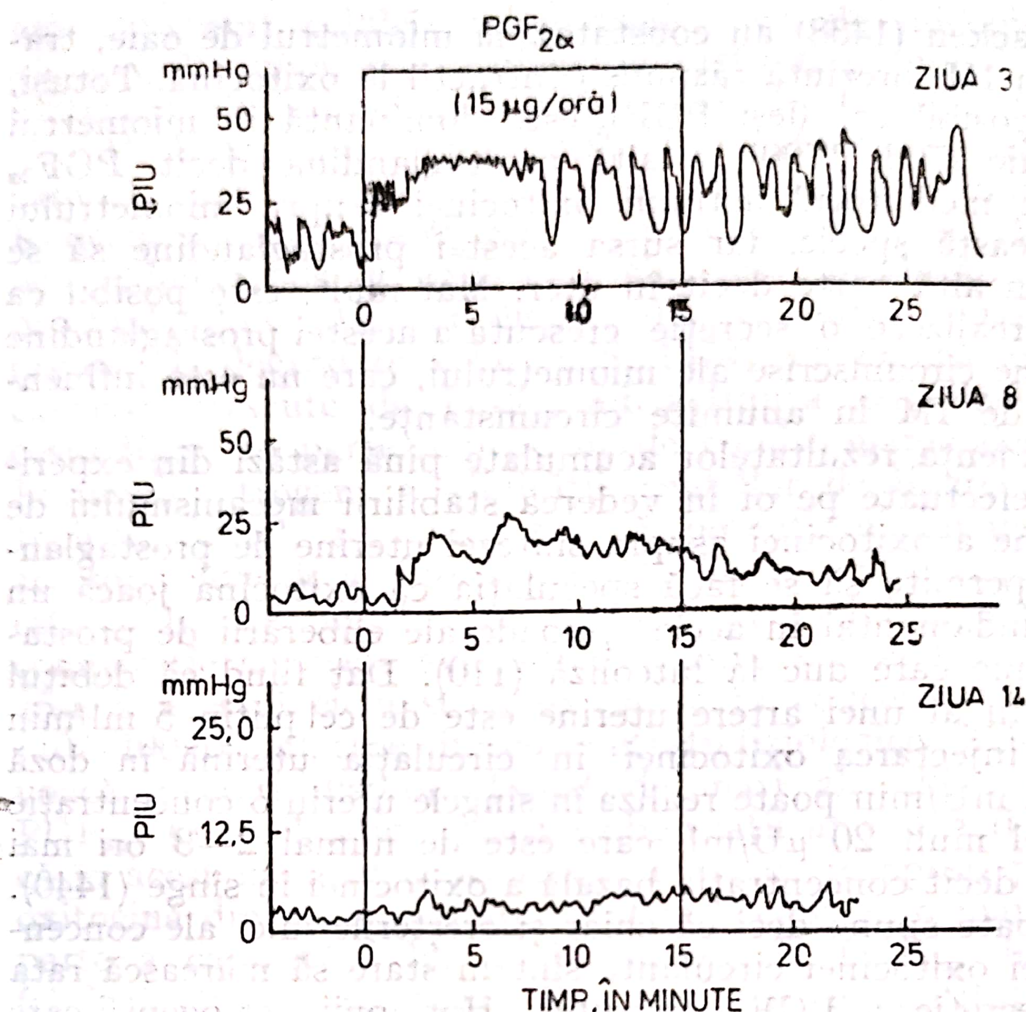


Fig. 46. Modificări ale presiunii intrauterine (PIU) în cursul injectării $PGF_{2\alpha}$ (15 μg/60 min) în artera uterină la oaie în cea de-a 3-a, cea de-a 8-a şi cea de-a 14-a zi a ciclului estral (*Estrus* = 0) [după Roberts şi McCracken (1438)].

are un efect direct asupra sintezei uterine de $PGF_{2\alpha}$, fapt demonstrat recent şi in *vitro*, pe endometru de oaie, izolat complet de miometru, care s-a dovedit a produce mari cantităţi de $PGF_{2\alpha}$ atunci cînd este incubat cu oxitocină în concentraţii mai mici de 10 μU/ml (1439), ceea ce confirmă prima parte a ipotezei lui Vane şi Williams (1739). Însă, cea de-a doua parte a acestei ipoteze şi anume că oxitocina produce contracţia miometrului numai prin intermediul prostaglandinelor, este discutabilă, pentru că observaţia care stă la baza acestei părţi a ipotezei [fragmentele de miometru de şobolancă gestantă, tratate cu IM, răspund *in vitro* la prostaglandine prin contracţie, dar nu răspund în acelaşi fel la oxitocină (1739)] este mult controversată. De exemplu, Roberts şi

McCracken (1438) au constatat că miometrul de oaie, tratat cu IM, prezintă răspuns contractil la oxitocină. Totuşi, este posibil ca, deşi $PGF_{2\alpha}$ este dominantă în miometrul de oaie (703, 1790), o altă prostaglandină decît $PGF_{2\alpha}$ să fie mediatorul acţiunii oxitocinei asupra miometrului la această specie, iar sursa acestei prostaglandine să se afle în altă parte decît în uter. Mai mult, este posibil ca să se realizeze o secreţie crescută a acestei prostaglandine în zone circumscrise ale miometrului, care nu este influenţată de IM în anumite circumstanţe.

Evidenţa rezultatelor acumulate pînă astăzi din experienţe efectuate pe oi în vederea stabilirii mecanismului de acţiune a oxitocinei asupra sintezei uterine de prostaglandine permite să se facă speculaţia că oxitocina joacă un rol fundamental în acele episoade ale eliberării de prostaglandine care duc la luteoliză (110). Dat fiind că debitul sanguin al unei artere uterine este de cel puţin 5 ml/min (60), injectarea oxitocinei în circulaţia uterină în doză de 0,1 mU/min poate realiza în sîngele uterin o concentraţie de cel mult 20 μU/ml, care este de numai 2—3 ori mai mare decît concentraţia bazală a oxitocinei în sînge (1440). Se poate spune deci că chiar şi creşterile mici ale concentraţiei oxitocinei circulante sînt în stare să mărească rata de secreţie a $PGF_{2\alpha}$ în uter. Hormonii estrogeni, care activează sinteza de $PGF_{2\alpha}$ în acest organ (110), stimulează în acelaşi timp luteoliza (110, 382, 383, 1161) şi, ceea ce este mult mai semnificativ, amplifică efectele oxitocinei asupra sintezei uterine de prostaglandine la oaie (1536), pot condiţiona sinteza uterină de prostaglandine în aşa fel încît ea să se producă în condiţiile unei creşteri minime ale concentraţiei sanguine de oxitocină sau chiar în condiţiile unei concentraţii bazale a acestui hormon în sînge. Faţă de cele de mai sus, este de presupus că sistemul nervos central, acţionînd prin intermediul oxitocinei, poate contribui la reglarea luteolizei (1438).

Un aspect interesant al acestei probleme este natura implicaţiei endometrului şi a hormonilor steroizi ovarieni în procesul de sinteză a $PGF_{2\alpha}$ sub acţiunea oxitocinei. Se ştie că endometrul este principala sursă uterină de prostaglandine (447, 900, 1070, 1362, 1365, 1787, 1842). Se pare că oxitocina stimulează, printr-o acţiune directă, producerea de prostaglandine în endometru, ale cărui celule ar putea fi celule-ţintă pentru acest hormon,

așa cum sînt celulele miometriale, celulele mioepiteliale ale glandei mamare, celulele oviductului și unele celule epiteliale ale animalelor amfibii (227, 1464, 1587, 1589—1591, 1593), celule cu o foarte mare afinitate pentru el, care îl fixează rapid. Bazîndu-se pe acest raționament Roberts și colab. (1439) au reușit să demonstreze că celulele endometriale de oaie, care sînt mari producătoare de prostaglandine, dar nu dispun de posibilități intrinsece, rapide, de degradare a lor (926, 1374), eliberează *in vitro* cantități crescute de $PGF_{2\alpha}$ sub acțiunea oxitocinei, procesul fiind, în parte dependent de condiționarea de către hormonii estrogeni a afinității centrilor de fixare a oxitocinei. Astfel, s-a constatat că potențialul intrinsec al acestor celule de a sintetiza $PGF_{2\alpha}$ (în absența oxitocinei) este mult mai mic în momentul 0 al ciclului estral, în comparație cu acela evidențiat în ziua a 13-a sau ziua a 15-a a acestui ciclu și că oxitocina în concentrații joase [10—100 μU/ml, care sînt concentrații fiziologice (529)] provoacă creșteri disproporționat de mari ale eliberării de $PGF_{2\alpha}$. O explicație a acestei observații ar putea fi aceea că în acest moment concentrația mare de receptori pentru oxitocină din țesut permite acesteia să capteze o mai mare parte a capacității lui de biosinteză de $PGF_{2\alpha}$, în așa fel încît $PGF_{2\alpha}$ să poată fi sintetizată în cantități mai mari, chiar dacă mecanismul biosintetic pe o unitate tisulară este mai puțin activ. Variațiile cantității de $PGF_{2\alpha}$ eliberate spontan de celulele endometriale de oaie în diferite momente ale ciclului estral par a fi, așa cum s-a menționat și mai sus, o consecință a variațiilor cantitative ale expunerii acestora la progesteron și hormon estrogen. La acest animal, creșterea preovulatorie a secreției acestui din urmă hormon începe în a 13—14-a zi a ciclului estral, atinge maximum în cea de-a 15-a zi și scade progresiv pînă puțin înainte de încheierea ciclului, cînd se prăbușește brusc (110, 382, 383, 1159, 1161). *In vitro*, debitul de $PGF_{2\alpha}$ al celulelor uterine este maxim în cea de-a 15-a zi a ciclului estral (110, 215, 383, 530). Acumularea spontană a $PGF_{2\alpha}$ în celulele endometriale incubate *in vitro* este, de asemenea, maximă, atunci cînd ele sînt prelevate în cea de-a 15-a zi a acestui ciclu (1439). În prezent, pe baza unor rezultate concrete, se poate face afirmația că acest fapt se datorește, cel puțin în parte, preponderenței hormonului estrogen în aceste celule în acest moment. Astfel, s-a observat că atît

estrogenul endogen (110, 306, 504, 536, 1070), cît și estrogenul exogen, în cantități mici (110, 220, 430, 1472), prezintă acest efect în mod evident ca o consecință a activării sintezei de prostaglandine (665). Așa cum demonstrează unele observații efectuate în cursul desfășurării fazei preovulatorii, dominată de hormonii estrogeni (1439), atît estrogenul endogen, cît și cel exogen sînt în stare să inducă proliferarea receptorilor endometriali pentru oxitocină. Mai mult, există unele date care sugerează că la șobolance ovariectomizate, pe lîngă proliferarea acestor receptori, hormonii estrogeni provoacă și o creștere a sensibilității lor față de hormonul specific (exprimată prin creșterea capacității lor de a-l fixa) (1587). Așadar, estrogenii pot influența secreția uterină de prostaglandine nu numai printr-o intervenție directă în procesul biosintezei lor, ci și prin stimularea formării de receptori uterini pentru oxitocină, care, atunci cînd sînt activați de acest hormon, induc creșterea eliberării de $PGF_{2\alpha}$ din endometru. Acest punct de vedere poate fi susținut prin invocarea faptului că oxitocina nu este în stare să stimuleze eliberarea uterină de $PGF_{2\alpha}$ la oaia anestrală (1536), dacă ea nu a fost în prealabil tratată cu 17β-estradiol (1439, 1536). În aceste condiții, oxitocina induce o producție uterină de $PGF_{2\alpha}$ de 10 ori mai mare decît valoarea de control, adică decît producția de $PGF_{2\alpha}$ realizată de acest steroid, care, în lipsa oxitocinei, are doar un efect slab de activare a secreției uterine a acestei prostaglandine. Pe lîngă hormonii estrogeni, progesteronul pare a deține, de asemenea, un rol important în reglarea sintezei prostaglandinelor în endometru (286) și în condiționarea numerică și funcțională a receptorilor pentru oxitocină din acest țesut. Acest fapt explică lipsa de paralelism dintre variațiile cantitative ale sintezei $PGF_{2\alpha}$ induse de oxitocină și variațiile cantitative ale receptorilor oxitocinici în diverse momente ale ciclului estral. Astfel, s-a constatat că are loc o eliberare spontană a $PGF_{2\alpha}$ în miometrul izolat de oaie în prima și cea de-a treia zi a ciclului estral, dar că oxitocina nu o stimulează, în ciuda prezenței unor centri de fixare a oxitocinei în acest țesut. În consecință, se poate afirma că receptorii pentru oxitocină din miometru par a fi implicați în eliberarea de $PGF_{2\alpha}$ și că, din acest punct de vedere, ei se deosebesc de receptorii corespunzători endometriali (1439). Elucidarea acestui aspect necesită încă investigații suplimen-

tare, dat fiind că structura peretelui uterin și metodele actuale de separație nu permit izolarea necontaminantă decît pentru celulele endometrului, nu și pentru acelea ele miometrului. Pe de altă parte, aceste date sînt discutabile din cauza răspunsului „mecanic" al sistemului sintetizant de $PGF_{2\alpha}$ din peretele uterin la traumatism, or o bună parte din rezultatele experimentale care stau la baza conceptului actual privind interrelațiile prostaglandine-oxitocină-hormoni estrogeni ovarieni au fost obținute în experiențe *in vitro*, care presupun traumatizarea serioasă a țesutului respectiv. În sfîrșit, pînă în prezent specificitatea receptorilor oxitocinici din miometru și endometru încă nu a putut fi testată în așa fel încît rezultatele testării să rămînă în afara oricărei incertitudini. Oricum, dat fiind că atunci cînd endometrul este stimulat cu oxitocină, el răspunde printr-o creștere semnificativă a eliberării de $PGF_{2\alpha}$ și dat fiind că prostaglandinele au un rol bine stabilit în luteoliză (218, 383, 1160), existența receptorilor oxitocinici din endometru sugerează că acest hormon hipofizar influențează regresia luteală prin implicarea lui în reglarea sintezei uterine de prostaglandine.

Se pare că interacțiunea oxitocină-prostaglandine nu se limitează numai la aspectele prezentate mai sus, ci se extinde și la travaliul uterin. La unele mamifere, uterul s-a dovedit a-și activa elaborarea de prostaglandine pe măsură ce se instituie iminența de travaliu și, în continuare, pe măsură ce acesta se desfășoară (1842). Astfel, la capră s-a observat că sinteza uterină de prostaglandine începe să crească imediat înainte de primul stadiu al travaliului și, pe această cale, este indusă luteoliza, fără de care travaliul ar fi blocat (399). Cu toate că în stabilirea faptului dacă semnalele hormonale din *corpus luteum* sau semnalele hormonale (ori nehormonale) din placentă întrețin starea globală, de echilibru, între mamă și făt, în cursul sarcinii, există astăzi unele incertitudini, se poate afirma că prostaglandinele intervin în această stare prin blocarea acestor semnale, fapt sugerat de creșterea sintezei uterine de prostaglandine înainte și în cursul travaliului (1071). Creșterea sintezei uterine de prostaglandine în acest caz este posibilă, pentru că receptorii oxitocinici uterini se dezvoltă într-un asemenea grad, încît mecanismele sintezei de prostaglandine pot fi influențate chiar de nivelurile existente, relativ joase, ale oxitocinei. În acest sens, trebuie subliniat, că, în primul

stadiu al travaliului uterin, oxitocina pare a-și exercita acțiunile asupra parturiției într-un alt mod decît și le exercită în cursul stadiului al doilea, de expulzie a fătului, iar acest fapt pare a fi determinat de efectele de mediere sau modulare desfășurate de prostaglandine asupra acțiunilor ei.

Prolactina

Prostaglandinele au fost incriminate și în eliberarea hipofizară de prolactină, $PGF_{2\alpha}$ prezentînd și în acest caz cea mai intensă activitate, atît la șobolani (de ambele sexe) (427, 702, 1510), cît și la femei (1853). Astfel, s-a observat că, după administrare intravenoasă de $PGF_{2\alpha}$ (4 mg/kg) la șobolani, concentrația plasmatică a prolactinei crește semnificativ în următoarele 15—30 minute și scade după acest interval, cu toate că nivelul plasmatic al $PGF_{2\alpha}$ se menține foarte ridicat chiar și după 60 minute de la administrarea ei (doza de 4 mg/kg fiind foarte mare). Trebuie relevat faptul că la niveluri plasmatice foarte ridicate de $PGF_{2\alpha}$ se obține doar o creștere modestă a concentrației plasmatice de prolactină. Clorpromazina (1 mg/kg) mărește, de asemenea, nivelul plasmatic al prolactinei și, într-o mai mică măsură, pe acela al $PGF_{2\alpha}$, iar IM (2 mg/kg) blochează creșterea concentrației plasmatice a $PGF_{2\alpha}$, indusă de clorpromazină, dar nu influențează pe aceea a prolactinei în acest caz. Observații similare au fost prilejuite și de anestezia cu eter. În consecință, se poate spune că $PGF_{2\alpha}$ stimulează eliberarea de prolactină, dar acesta nu pare a fi un efect fiziologic, pentru că, pe de o parte, acest efect se obține numai după ce au fost atinse niveluri foarte înalte de $PGF_{2\alpha}$ în plasmă și, pe de altă parte, pentru că blocarea prealabilă a sintezei prostaglandinelor prin IM nu previne efectul clorpromazinei sau pe acela al eterului asupra eliberării de prolactină (267). Nu este exclus ca stimularea secreției de prolactină indusă de $PGF_{2\alpha}$ să fie secundară scăderii brutale a concentrației plasmatice a progesteronului, fapt evidențiat după administrarea de $PGF_{2\alpha}$ (427). De asemenea, trebuie luată în considerație constatarea că injectarea $PGF_{2\alpha}$ în cel de-al treilea ventricul cerebral la șobolance ovariectomizate nu influențează eliberarea de prolactină, pe cînd PGE_1 administrată

pe aceeași cale o influențează în mod remarcabil (1284). Așadar, este de admis faptul că $PGF_{2\alpha}$ poate acționa asupra secreției de prolactină în mod indirect, fie pe calea vasoconstricției sistemice pe care ea o produce, fie pe calea altor efecte ale sale (1805). Evidența experimentală disponibilă astăzi nu permite să se definească clar rolul $PGF_{2\alpha}$ în mecanismul hipotalamic de control al secreției și eliberării de prolactină din hipofiză. Clorpromazina pare a induce creșterea eliberării de prolactină prin inhibarea factorului de inhibiție a acestui proces (*prolactin inhibiting factor*, PIF), provocată de depleția stocurilor hipotalamice de catecolamine pe care ea o produce. Dacă $PGF_{2\alpha}$ ar fi mediatorul acestui proces, atunci ar trebui ca blocarea biosintezei de prostaglandine să ducă la blocarea creșterii concentrației plasmatice a acesteia, indusă de clorpromazină, ceea ce nu se întîmplă deloc după administrarea IM, deși concentrația plasmatică a $PGF_{2\alpha}$ scade foarte mult în acest caz (267).

Somatotropina și somatostatinul

$PGF_{2\alpha}$ a fost implicată, de asemenea, în eliberarea hormonului de creștere (somatotropina) din hipofiza anterioară. Administrată intravenos la bovine adulte tinere, $PGF_{2\alpha}$ (20 mg) provoacă o creștere de 300% a concentrației serice a somatotropinei în primele 15 minute de la administrarea ei (659, 1095). Injectarea intracarotidiană de somatostatin (0,5 mg/30 min) abolește activarea eliberării somatotropinei induse de $PGF_{2\alpha}$ (659). Somatostatinul (244), denumit și hormon inhibitor al eliberării hormonului de creștere [*growth hormone-release inhibiting hormone*, GIF (384)] sau factor de inhibiție a eliberării somatotropinei [*somatotropin-release inhibiting factor*, SRIF (1426)], deprimă eliberarea somatotropinei hipofizare la șobolan (1141), pavian (*Cynocephalus*) și om (1426), la oaie (421) și la taur (659), reducînd nivelul seric al acesteia cu aproximativ 50% în cursul administrării lui. Concentrația serică de somatotropină crește însă de aproximativ patru ori în primele 10 minute de la întreruperea administrării somatostatinului. Acest fenomen poate fi observat și în cazul abolirii de către somatostatin a eliberării induse de $PGF_{2\alpha}$ a somatotropinei, dar în acest caz nivelul seric al somatotropinei

crește de aproximativ opt ori, deci de două ori mai mult decît în cazul precedent, în primele 10 minute de la întreruperea administrării lui (659, 1141, 1426). La taur, creșterea secreției de somatotropină, urmînd imediat după întreruperea administrării de somatostatin, s-a dovedit a fi mai mare cînd concomitent cu administrarea intracarotidiană a acestuia se administrează intravenos $PGF_{2\alpha}$. Acest fapt sugerează că sinteza somatotropinei continuă să se desfășoare și că acest hormon se acumulează în hipofiză (sau alte structuri de acumulare) în cursul administrării somatostatinului, indiferent dacă ea se face în asociație cu $PGF_{2\alpha}$ sau în lipsa unei astfel de asociații (659). Pe de altă parte, somatostatinul pare a avea în sînge o foarte scurtă perioadă de înjumătățire, el nefiind activ mai mult de 5 minute după administrarea sa intravenoasă (1426).

Hormonul adrenocorticotrop

În privința hormonului adrenocorticotrop (ACTH), dat fiind că prostaglandinele s-au dovedit, în general, a stimula steroidogeneza în corticala suprarenalei la numeroase specii de mamifere, s-a considerat inițial că acest efect este dependent de eliberarea de ACTH din hipofiza anterioară (1338), dar ulterior s-a demonstrat că ele au efecte directe asupra AMPc (425, 980, 1504, 1790) și asupra steroidogenezei din corticosuprarenală (532, 533, 786, 1504, 1790). Astfel, PGE_1 și PGE_2 s-au dovedit a mări în mod considerabil concentrația de AMPc în suprarenala umană *in vitro*, între producția de cortizol și creșterea nivelului intracelular al AMPc evidențiindu-se un remarcabil paralelism. În contrast, $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$ s-au dovedit a deprima concentrația de AMPc în suprarenala umană *in vitro* (cu excepția $PGF_{2\alpha}$ în concentrație mai mare de 100 μg/ml) și, de asemenea, ele s-au dovedit a diminua formarea cortizolului în acest țesut, indiferent de concentrația lor. Acidul 7-oxo-13-prostinoic și IM nu influențează aceste efecte (777). Prezența unor receptori prostaglandinici în membranele celulare ale glandelor suprarenale de om și oaie (425) a constituit unul dintre cele mai puternice argumente în sprijinul veridicității unui mecanism direct de producere a acestor efecte. Totuși, date recente (777, 1025) au repus în discuție posibilitatea ca prostaglandinele să reprezinte o verigă în mecanismul steroidogenetic controlat de ACTH, cu atît mai

mult cu cît acest hormon s-a dovedit a stimula biosinteza de prostaglandine din seriile E și F în corticala suprarenalei, pornind de la AA (1025). [Acest din urmă fapt este infirmat de Flack și Ramwell (533), care au raportat o scădere a conținutului acestor prostaglandine, exceptînd PGE_1, în corticala suprarenalei după administrarea de ACTH.] Timpul în care se realizează efectele maxime ale prostaglandinelor și ACTH asupra steroidogenezei suprarenaliene și asupra formării concomitente de AMPc constituie un important element de evaluare a interacțiunilor dintre ACTH și prostaglandine. De exemplu, s-a constatat că PGE_1 induce modificarea maximă a nivelului de AMPc în corticosuprarenală cu o foarte mare rapiditate (2 minute), pe cînd ACTH o induce într-un interval mult mai lung (8 minute) (777), ceea ce sugerează că această prostaglandină activează AC corticosuprarenaliană pe o cale directă, realizînd într-un timp scurt o creștere de aproximativ șase ori (față de nivelul bazal) a concentrației acestui nucleotid ciclic (acesta este răspunsul maxim). Dimpotrivă, PGE_2 realizează un răspuns maxim din partea AMPc corticosuprarenalian într-un timp egal cu acela al ACTH (8 minute), ceea ce înseamnă că sub acțiunea acestor compuși operează mai multe mecanisme sau, în orice caz, un mecanism mai complex. Este interesant de reținut că în stimularea biosintezei de cortizol nu s-au putut evidenția diferențe de timp de inducere a răspunsului maxim între PGE_1 și PGE_2, așa cum s-au observat între ele în stimularea biosintezei de AMPc în corticala suprarenalei. Cum o creștere detectabilă a concentrației de AMPc nu este totdeauna o condiție pentru o eliberare semnificativă de corticosteroizi (121), posibilitatea medierii de către prostaglandine a unor evenimente biochimice care afectează steroidogeneza suprarenaliană, fără intervenția AMPc, merită să fie luată în considerație. S-a menționat mai sus că $PGF_{1\alpha}$ și $PGF_{2\alpha}$ acționează în mod cu totul diferit decît PGE_1 și PGE_2 asupra sintezei AMPc și steroidogenezei în corticala suprarenalei. O relație inversă între aceste două tipuri de prostaglandine a fost semnalată și în acțiunile lor asupra altor sisteme biologice (1027). Excepție la această observație face stimularea producției de AMPc în corticosuprarenală la om de către $PGF_{2\alpha}$ în concentrații mari (777), iar această excepție este foarte interesantă, ea demonstrînd că modificările induse de prostaglandine în nivelul AMPc și steroidogeneză în corticala

suprarenalei pot fi și evenimente celulare necuplate, separate sau, cel puțin, separabile. Atîta vreme cît aceste prostaglandine au efecte opuse, stimularea de către ACTH a producției suprarenaliene de prostaglandine din seriile E și F (1025) apare paradoxală. Totuși, experiențe care au combinat ACTH cu un inhibitor al sintezei prostaglandinelor (IM) sau cu un antagonist prostaglandinic (acidul 7-oxo-13-prostinoic) (777) au arătat că secvența temporală a interacțiunii lor determină fie o inhibiție a producerii de AMPc, fie o activare a ei, ceea ce sugerează că interacțiunea ACTH-celulă corticosuprarenaliană poate fi modulată de prostaglandine într-un mod bidirecțional în care ele pot să amplifice inițial efectul ACTH și ulterior să-l deprime sau invers, adică inițial pot să-l deprime și ulterior să-l potențeze. Un mecanism de *feed-back* în care este implicată o singură prostaglandină sau o interacțiune de tip antagonistic între unele prostaglandine din seria E și unele prostaglandine din seria F ar putea fi invocate pentru explicarea acestor observații (777). Cea dintîi alternativă pare mai plauzibilă, deoarece cea de-a doua contravine constatării experimentale potrivit căreia concentrațiile mari de $PGF_{2\alpha}$ nu acționează antagonic cu PGE_1 și PGE_2, ci dimpotrivă reacționează nespecific, încrucișat, cu receptorii acestor prostaglandine din corticosuprarenală, producînd efecte caracteristice acelora ale prostaglandinelor din seria E (871).

Hormonii suprarenalieni

Hormonii medulosuprarenalieni

După injecție intraarterială directă, PGE_1 și $PGF_{1\alpha}$ s-au dovedit a nu influența eliberarea A din medulosuprarenală la pisică (790, 793), dar PGE_1 s-a dovedit a stimula acest proces la cîine (922). Răspunsul hiperglicemic la PGE_1 este, de asemenea, abolit de medulectomie la șobolan (182, 1316). Nu se cunosc mecanismele acțiunii acestor prostaglandine la acest nivel. Asupra interacțiunilor dintre prostaglandine și catecolamine la nivelul structurilor nervoase și musculare există însă mult mai numeroase date, care au fost prezentate în mare parte în secțiuni precedente, discutîndu-se totodată diferite puncte de vedere privind me-

canismele acestor interacţiuni. Rămîne însă de subliniat încă odată faptul că prostaglandinele au, în general, acţiuni dominante asupra diverselor efecte ale catecolaminelor. Astfel, injectate intravenos la iepure, prostaglandinele din seria E s-au dovedit a atenua în mod considerabil răspunsul presor la A şi, de asemenea, răspunsul la alte substanţe vasoconstrictoare (vasopresină, AT II) (774, 793, 1772). Antagonismul dintre prostaglandine şi catecolamine se manifestă şi în cazul altor muşchi netezi decît cei vasculari, dar mai interesant este faptul că acest antagonism se manifestă indiferent de tipul răspunsurilor acestor muşchi la catecolamine (inhibiţie sau stimulare) şi indiferent de natura acţiunii directe a prostaglandinelor asupra lor (inhibiţie, stimulare sau lipsă de reactivitate) (338, 793). În cazul unor muşchi netezi, cum sînt cei din peretele gastric fundic, pereţii vaselor deferente sau ai veziculelor seminale, antagonismul dintre prostaglandine şi catecolamine este precedat de potenţarea acţiunii celor din urmă. [Muşchii traheobronşici fac excepţie, singurul efect evidenţiabil în acest caz fiind potenţarea efectului catecolaminelor.] Potenţarea iniţială a acţiunii catecolaminelor asupra muşchilor netezi de către prostaglandine are loc atît în cazul preparatelor musculare care sînt inhibate, cît şi în al acelora care sînt stimulate de catecolamine sau alte substanţe simpatomimetice şi nu este condiţionată de natura efectului direct al prostaglandinelor. Astfel, răspunsurile de tip inhibitor ale muşchiului neted uterin de şobolancă la A şi ale muşchiului neted gastric de şobolan la NA sînt iniţial potenţate de PGE_1 şi $PGF_{2\alpha}$, cu toate că aceste prostaglandine au un efect direct stimulant asupra ambelor ţesuturi (793, 795). De asemenea, este de remarcat faptul că, în cazul unor preparate de muşchi netezi, cum sînt cei din vasele deferente de şobolan, expunerea acestora la concentraţii mari de agonist catecolaminic (fenilefrină) nu reduce inhibiţia consecutivă de către PGE_1 a răspunsurilor la agonist, ci dimpotrivă inhibiţia este mai rapidă şi mai puternică. Această observaţie ar putea fi explicată prin aceea că PCE_1 creşte afinitatea receptorilor adrenergici pentru substanţele simpatomimetice, ceea ce ar fi în concordanţă şi cu constatarea că potenţarea iniţială indusă de prostaglandine a răspunsului acestor muşchi la aminele biogene este urmată de depresiunea lui pe măsură ce numărul de receptori adrenergici disponibili se reduce.

PGE_1 blochează efectele lipolitice ale A și ale altor hormoni lipolitici (1623) și răspunsul la NA al celulelor lui Purkinje din cerebel (793, 795). Se consideră că aceste antagonisme au la bază implicațiile prostaglandinelor în funcția sistemului celular AC-AMPc-FDE.

Între prostaglandine și NA există o relație de reciprocitate, care a fost evidențiată în experiențe pe splină izolată perfuzată cu sînge. Astfel, prin stimularea nervului splenic al splinei izolate de cîine, s-a observat că ea eliberează PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ în sîngele venos efluent (414, 579). Semnificația acestui fapt este cu atît mai greu de stabilit cu cît s-a constatat că prostaglandinele nu au efecte substanțiale *in vivo* asupra splinei la cîine și nici nu modifică răspunsul ei la stimulare nervoasă sau catecolamine (416). În contrast, la pisică prostaglandinele din seria E micșorează cantitatea de NA eliberată de splină în cursul stimulării nervoase (715), observație folosită des în argumentarea faptului că prostaglandinele eliberate în structurile postsinaptice, ca urmare a acțiunii neuromediatorului chimic, funcționează ca modulatori ai producerii acestuia și, implicit, ai transmisiei influxului nervos (715, 793).

Hormonii corticosuprarenalieni

În prezent există o evidență faptică însemnată privind activarea steroidogenezei și/sau eliberarea hormonilor steroizi din corticosuprarenală sub acțiunea prostaglandinelor (532, 533, 1027, 1504, 1790). Cînd se administrează $PGF_{2\alpha}$ (20 mg) intracarotidian la taur, se constată că nivelul cortizolului în sînge crește continuu, timp de 20 minute, de la $1{,}0 \pm 0{,}4$ la $10{,}8 \pm 3{,}7$ ng/ml (659). Activarea secreției de cortizol în acest caz este, în mod evident, mediată de ACTH. Acest efect nu este influențat de administrarea somatostatinului pe aceeași cale (659). Acțiunea directă a prostaglandinelor din seria F asupra corticosteroidogenezei este o acțiune inhibitorie. În contrast, prostaglandinele din seria E stimulează secreția de cortizol a corticosuprarenalei, procesul evoluînd paralel cu creșterea conținutului ei de AMPc (425, 532, 533, 777, 980, 1504, 1790). Așa cum se întîmplă și în cazul altor sisteme funcționale, prostaglandinele din seriile E și F desfășoară acțiuni opuse atît în modularea secreției de hormoni corticosteroizi, cît



şi a nivelurilor de AMPc în corticosuprarenala umană (776, 980). Efectul acestor prostaglandine asupra AMPc corticosuprarenalian pare a fi mediat nu numai de acţiunea indusă a AC, ci şi de acţiunile lor conjugate asupra FDE, ATP-azei şi kinazelor proteice (880). *In vitro*, PGE_2 s-a dovedit a mima acţiunea ACTH asupra corticosuprarenalei decapsulate de şobolan, producînd o creştere semnificativă a eliberării de corticosteron în mediul de incubaţie (532). ACTH stimulează producţia de PGE_2, $PGF_{1\alpha}$ şi $PGF_{2\alpha}$ în corticala suprarenalei paralel cu stimularea producţiei de hormoni glucocorticoizi (532, 533, 1025, 1027, 1504, 1790). Efectele dozelor submaximale de PGE_2 şi ACTH sînt aditive şi sînt inhibate, fiecare în parte sau însumate, de cicloheximidă, un inhibitor al sintezei proteice (793, 795). Într-o secţiune precedentă au fost prezentate în detaliu datele actuale privind steroidogeneza indusă de ACTH şi prostaglandine în corticosuprarenală. În esenţă, relaţia ACTH-prostaglandine-glucocorticoizi pare a fi următoarea: ACTH stimulează biosinteza prostaglandinelor în corticosuprarenală, iar acestea modulează, la rîndul lor, efectul ACTH asupra steroidogenezei în acest organ (564, 1025, 1026).

Dacă în privinţa rolului prostaglandinelor în biosinteza şi eliberarea glucocorticoizilor există numeroase observaţii, în privinţa rolului lor în biosinteza şi eliberarea mineralocorticoizilor observaţiile sînt mai limitate şi controversate. Pînă în prezent, au fost raportate unele date potrivit cărora prostaglandinele din seria E stimulează producţia de aldosteron (776, 1504) şi alte date potrivit cărora ele o inhibă (213, 1130). În cazul acelor date care semnalează stimularea secreţiei de aldosteron la om de către aceste prostaglandine (776), s-a raportat că, la doze mari, ele sînt echipotente. O asemenea echivalenţă de acţiune a fost observată şi în corticosuprarenala bovină (980), dar ea pare a fi mai puţin pregnantă decît aceea observată la om. Însă, trebuie menţionat că prostaglandinele din această serie produc efecte temporal diferite asupra corticosuprarenalei de aceeaşi provenienţă. Astfel, în cazul secreţiei de aldosteron, efectul stimulator al acestor prostaglandine este un efect tardiv, în timp ce efectul lor imediat, precoce, este un efect inhibitor (776). Acest fapt ar putea explica, cel puţin parţial, contradicţiile semnalate

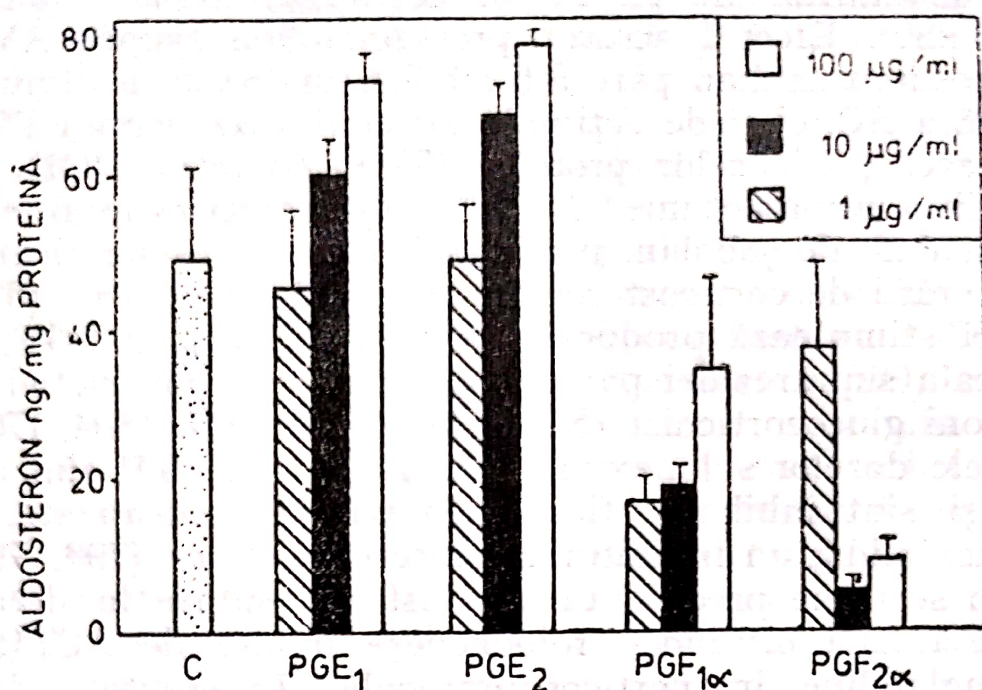


Fig. 47. Stimularea de către PGE_1 şi PGE_2 şi inhibiţia de către $PGF_{1\alpha}$ şi $PGF_{2\alpha}$ a secreţiei de aldosteron în corticala suprarenalei după incubaţi- *in vitro* (32 min) (C = control) [după Honn şi Chavin (776)].

mai sus dintre datele referitoare la efectele prostaglandinelor din seria E asupra biosintezei şi eliberării aldosteronului din corticosuprarenală (213, 776, 1504). Ca şi în cazul glucocorticoizilor, prostaglandinele din seriile E şi F acţionează antagonic asupra secreţiei de aldosteron (fig. 47). Astfel, $PGF_{1\alpha}$ şi $PGF_{2\alpha}$ deprimă acest proces la om (776), iar $PGF_{1\alpha}$ este capabilă de o inhibiţie moderată a formării şi/sau eliberării de aldosteron şi în corticala glandei suprarenale bovine, dar numai dacă se află în concentraţii mari (1504). Echivalenţa de acţiune semnalată în cazul prostaglandinelor din seria E nu pare a exista însă în cazul prostaglandinelor din seria F. În general, $PGF_{1\alpha}$ induce efectul inhibitor cel mai puternic asupra secreţiei de aldosteron la doze mici, în timp ce $PGF_{2\alpha}$ manifestă cea mai înaltă eficacitate la doze mari. Eficacitatea diminuată a dozelor foarte mari de $PGF_{1\alpha}$ în producerea inhibiţiei eliberării de aldosteron ar putea fi explicată prin incapacitatea altor receptori prostaglandinici (de exemplu, receptorii pentru prostaglandine din seria E) de a face discriminarea între diverse prostaglandine atunci cînd ele se află în doze mari (776). ACTH şi AMPc produc o activare de scurtă durată a biosintezei corticosuprarenaliene de aldosteron (783, 784,

1706), efectul lor tardiv fiind depresiunea acesteia (776, 784). Mecanismul care stă la baza acestui control bidirecțional al producerii și eliberării aldosteronului de către ACTH, prostaglandinele din seria E și AMPc nu este cunoscut. S-a arătat mai sus că ACTH stimulează sinteza de prostaglandine din seria E și seria F (cu excepția PGE_1) (1025—1027), care au acțiuni opuse asupra debitului de secreție a aldosteronului. Cum acidul 7-oxo-13-prostinoic și IM deprimă secreția bazală de aldosteron, este logic să se presupună că acest proces reclamă menținerea unui anumit nivel al prostaglandinelor în corticosuprarenală. De asemenea, această necesitate pare a fi obligatorie pentru ca ACTH să-și poată desfășura activitatea lui stimulatoare asupra biosintezei de aldosteron (776). Este interesant că, *in vitro*, creșterea concentrației de K^+ activează atît eliberarea bazală a aldosteronului, cît și pe aceea indusă de ACTH (213, 784, 1393), ceea ce justifică incriminarea capacității ionoforetice cationice a prostaglandinelor din seria E în mecanismul de control al biosintezei și eliberării aldosteronului (1120).

Hormonii tiroidieni

Prostaglandinele prezintă disimilitudini importante în influențarea eliberării de (^{131}I), a încorporării (^{32}P) în fosfolipide, a oxidării glucozei, a activității AC și a procesului de formare a veziculelor intracelulare de coloid (endocitoză) în glanda tiroidă (261, 525, 1295, 1511, 1859). Astfel, pe fragmente tiroidiene de cîine, incubate *in vitro*, s-a constatat că PGE_1 stimulează oxidarea glucozei, mărește eliberarea (^{131}I) după supresie cu tiroxină, activează AC și, implicit, sinteza de AMPc și, în sfîrșit, stimulează procesul endocitotic (1295, 1859). Aceste efecte mimează foarte bine acțiunile TSH (793, 1295). Experiențe combinate cu PGE_1 și TSH au relevat faptul că, deși acești compuși au efecte similare asupra fragmentelor de tiroidă canină, incubate *in vitro*, aceste efecte nu se sumează (10), exceptînd efectele lor asupra oxidării glucozei și asupra endocitozei, care sînt aditive și sînt inhibate de clorpromazină (793, 785). La oaie, în condiții similare, toate prostaglandinele s-au dovedit a activa AC și a stimula endocitoza, dar numai PGE_1, PGE_2 și $PGF_{1\beta}$ sînt în stare să stimuleze și oxidarea

glucozei (261, 525, 1511), ceea ce înseamnă că şi la acest animal cele mai multe dintre efectele prostaglandinelor asupra glandei tiroide sînt asemănătoare acelora induse de TSH. Experienţe pe şobolani intacţi şi şobolani hipofizectomizaţi au atestat faptul că efectele prostaglandinelor asupra acestei glande sînt mediate de TSH (1101). În acest context, este de notat că PGE_2 s-a dovedit a stimula direct biosinteza TSH în culturi *in vitro* de celule hipofizare de şobolan (1720), dar că încă nu există date în sprijinul presupunerii că prostaglandinele ar fi mediatori ai acţiunii TRH asupra secreţiei hipofizare de TSH (1672). Administrarea de lungă durată a PGE_1 şi PGE_2 la şobolani induce, pe lîngă o hiperplazie tiroidiană microfoliculară cu intensă activitate celulară, o remarcabilă captare de (^{131}I) şi o creştere moderată a concentraţiei serice a hormonilor tiroidieni (T_4 şi T_3), a TBG şi a TSH, în timp ce $PGF_{2\alpha}$ induce o hipofuncţie tiroidiană, asociată cu scăderea concentraţiilor serice de T_4, TBG, T_3 şi TSH (1101). Faptul că PGE_1 şi PGE_2 induc creşterea nivelului seric de TBG, în timp ce $PGF_{2\alpha}$ îl scade este cu atît mai semnificativ cu cît s-a demonstrat că la om nivelul TBG poate fluctua sub influenţa a numeroşi hormoni (estrogeni, androgeni, steroizi anabolici, glucocorticoizi) sau în cursul unor disfuncţii endocrine (822). Ca şi în cazul hormonilor corticosuprarenalei, prostaglandinele din seriile E şi F exercită acţiuni divergente asupra funcţiei tiroidiene, această constatare putînd fi corelată cu observaţia precedentă. Este interesant de notat că hipofuncţia tiroidiană indusă de $PGF_{2\alpha}$ se datoreşte unei scăderi a secreţiei de TSH şi este, bineînţeles, abolită la şobolanii hipofizectomizaţi. O constatare interesantă este, de asemenea, producerea unei hiperplazii a celulelor parafoliculare (celule C) cu o înmulţire şi densificare evidente ale granulaţiilor lor specifice după administrare de $PGF_{2\alpha}$ (fig. 48). Această observaţie sugerează posibilitatea unei interrelaţii între $PGF_{2\alpha}$ şi sinteza de calcitonină în tiroida de şobolan (1101). La şoarece, prostaglandinele măresc eliberarea de (^{131}I) tiroidian (însă într-o măsură ceva mai mică decît aceea în care o măreşte TSH), dar atunci cînd prostaglandina este adăugată unor doze submaximale de TSH se produce o reducere semnificativă a efectului hormonal (261, 525, 1647). Aceste interacţiuni n-au putut fi însă demonstrate *in vitro* pe fragmente de glandă tiroidă de cîine (1144). Nu toate efectele prosta-

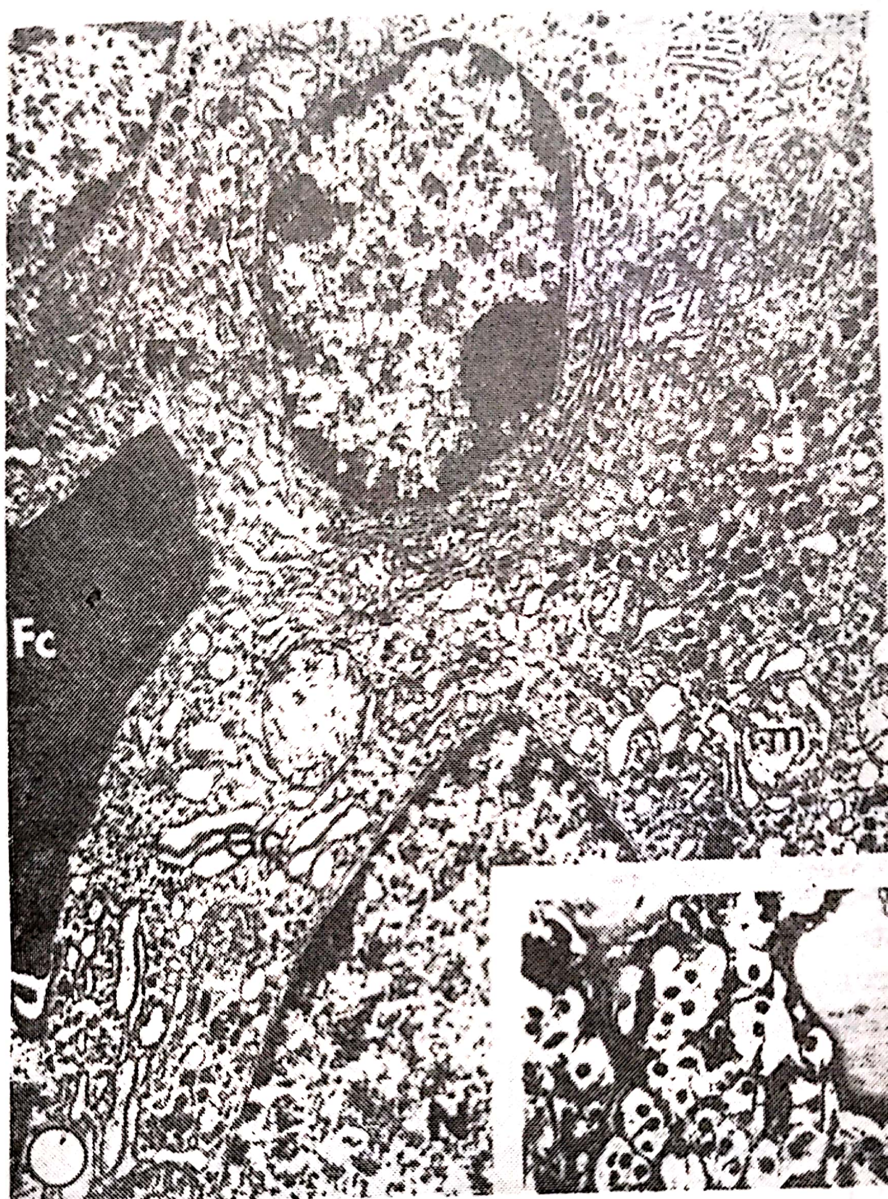


Fig. 48. Microfotografie electronooptică a tiroidei de şobolan tratat cu $PGF_{2\alpha}$. Se observă hiperplazia celulelor parafoliculare *(Pc)*, numeroase granule intracelulare, mici şi dense *(sd)*, mitocondrii *(m)*, complexul golgian hipertrofiat *(Gc)*, nucleul *(N)* şi celulele foliculare *(Fc)* (Acetat de uranil şi citrat de plumb, X 10 400). În cadru: hiperplazie marcată şi hipertrofia celulelor parafoliculare *(C)* (Albastru de toluidină, X 500) [după Lupulescu (1101)].

glandinelor asupra glandei tiroide pot fi puse pe seama efectului mediator al TSH. Astfel, valorile crescute ale concentraţiilor de T_3 şi T_4 în serul sanguin al animalelor tratate cu prostaglandine s-ar putea datora şi tulburărilor induse de aceşti compuşi în utilizarea şi conversiunea acestor hormoni tiroidieni în ţesuturile periferice (1101).

Hormonii pancreatici

După administrarea PGE_1 la șoareci s-a observat o creștere semnificativă a nivelului plasmatic al insulinei (246). $PGF_{2\alpha}$, în injecție intravenoasă la bovine, nu influențează în mod semnificativ concentrația sanguină a insulinei și, de asemenea, nu influențează nici hipoinsulinemia consecutivă administrării intracarotidiene de somatostatin la aceste animale (659). Cum somatostatinul inhibă secreția pancreatică de insulină și glucagon, atît prin acțiune directă, cît și prin interceptarea mecanismului hipotalamohipofizar al secreției de hormoni (572), incapacitatea $PGF_{2\alpha}$ de a influența efectul somatostatinului, injectat intracarotidian, demonstrează că această prostaglandină nu are nici un punct de impact cu mecanismul de control al secreției hormonilor pancreatici menționați (659, 1095).

Hormonii sexuali

Într-o secțiune anterioară s-a arătat că $PGF_{2\alpha}$ provoacă o creștere remarcabilă a nivelului LH din sînge. O creștere a concentrației sanguine de testosteron urmează invariabil răspunsul LH la $PGF_{2\alpha}$. LH pare a fi elementul critic al mecanismului de control al secreției de testosteron, iar $PGF_{2\alpha}$ ar putea constitui un *primum movens* în acest mecanism (659). Cu toate că $PGF_{2\alpha}$ nu afectează steroidogeneza ovariană *in vitro* (793, 795), administrată la șobolancă intracardiac sau intrauterin, ea induce *in vivo* o stare caracteristică pentru regresiunea luteală, și anume o scădere a concentrației de 20α-dihidroprogesteron în sînge. Așadar, se poate spune că la șobolancă $PGF_{2\alpha}$ are o acțiune luteolitică (1353). Dat fiind că această prostaglandină este un puternic agent venoconstrictor, s-a presupus că venoconstricția uteroovariană și reducerea consecutivă a debitului sanguin ovarian ar putea fi responsabile de efectul ei luteolitic. Acest efect al $PGF_{2\alpha}$ a fost, de asemenea, evidențiat la femele de *Macacus rhesus* (949), cobăiță (217), iepuroaică (646) și oaie (1162). El este obținut, în general, cu doze de 1—5 mg/kg/zi și este condiționat de calea de administrare [administrată *per os*, această prostaglandină nu are efect luteolitic (795)]. Nici PGE_1,

nici PGE_2 nu blochează steroidogeneza ovariană indusă de hormonul gonadotrop la iepuroaică, dar PGE_2 provoacă o creștere substanțială a nivelului sanguin al 20α-dihidro-progesteronului (127). Experiențe *in vitro* pe *corpus luteum* bovin au arătat că PGE_1 și PGE_2, nu însă și $PGF_{2\alpha}$, stimulează sinteza progesteronului (1608). Așadar, PGE_1 și PGE_2 mimează LH și, așa cum demonstrează comparația efectelor lor, realizată pe baze echimolare, ele sînt cu aproximativ 50% mai puțin eficace decît LH. Efectele acestor prostaglandine și ale LH asupra sintezei ovariene de progesteron sînt inhibate de cicloheximidă (793). $PGF_{2\alpha}$ (dar nu și vreo altă prostaglandină „clasică") s-a dovedit a fi eliberată din uter în aceleași circumstanțe în care are loc și eliberarea uterină de luteolizină. Astfel, introducerea unui corp străin în cavitatea uterină (1390, 1391), la fel ca și administrarea de hormon estrogen în perioada cuprinsă între cea de-a 4-a și cea de-a 6-a zi a ciclului estral la cobăiță (219), conduce deopotrivă la eliberarea de luteolizină și $PGF_{2\alpha}$ din uter. Cercetări recente ale lui Louis și colab. (1094), efectuate pe oi ovariectomizate, au permis să se cunoască noi interrelații între hormonii sexuali și prostaglandinele uterine. Astfel, s-a constatat că la aceste animale tratamentul cu estradiol nu influențează conținutul de prostaglandine din seria F și 13,14-dihidroxi-15-oxo-derivații lor în țesuturile uterine și nivelul lor în sîngele venei uteroovariene și nici nu stimulează activitatea sintetazei prostaglandinice *in vitro*. Dimpotrivă, tratamentul cu progesteron produce o creștere semnificativă a conținutului acestor compuși în epiteliul caroncular și intercaroncular al uterului și activarea sintetazei prostaglandinice uterine *in vitro*. Deși singur este ineficace, în combinație cu progesteronul estradiolul potențează acțiunea acestuia asupra sintezei și eliberării de prostaglandine uterine. Aceste observații confirmă faptul, mai înainte stabilit, că pentru sinteza de prostaglandine din seria F în uter este necesară o fază, o perioadă, progesteronică premonitorie (547, 1517). Producția majoră a acestor prostaglandine în structurile uterine caronculare pare a avea o anumită semnificație, dacă se ia în considerație faptul că la oile negestante concentrațiile de progesteron din plasma periferică sînt mai mari în cursul ciclului estral după ce a avut loc înlăturarea acestor structuri (1446). Hormonul estrogen are rol de potențare a acțiunii progesteronului asupra sintezei uterine

de prostaglandine, fapt confirmat şi de observaţii mai vechi care postulau, invers, că progesteronul este necesar pentru stimularea indusă de estradiol a producţiei de prostaglandine din seria F în uter (110, 218, 219, 285, 1517, 1533). Acest punct de vedere este susţinut şi de Baird şi colab. (104), care au arătat că, în timp ce iniţierea regresiunii luteale poate fi independentă de secreţia de estradiol din foliculul ovarian în faza preovulatorie, creşterea considerabilă a concentraţiei de prostaglandine din seria F, care este responsabilă de luteoliza structurală preestrală, depinde de activitatea combinată a progesteronului şi estradiolului. Mai mult, s-a observat că efectul luteolitic al estradiolului la oaie, care pare a fi mediat de creşterea producţiei uterine de prostaglandine, este potenţat de administrarea prealabilă de progesteron (1791). Efectul primar al progesteronului pare a se produce nu numai asupra enzimelor din grupul sintetazei prostaglandinice din uter, ci şi asupra disponibilităţii de AG precursori din acest organ (110, 248). Administrarea concomitentă de hormon estrogen poate duce la labilizarea lizozomilor din celulele endometriale (fapt atestat de scăderea veziculelor lipidice intracelulare sub acţiunea lui) şi la eliberarea consecutivă de fosfolipază A, care creează disponibilitatea de AA pentru sinteza prostaglandinică. În acest fel, se poate explica efectul adiţional al progesteronului şi estradiolului. În acest context, trebuie notat că evenimentele biochimice care însoţesc producerea de prostaglandine uterine în cursul fazei tardive a ciclului estral (584, 1094, 1160, 1215) seamănă întrucîtva cu acelea care se produc în cursul gestaţiei avansate şi al parturiţiei (1069, 1072).

Cu toate că există unele diferenţe, calitative şi cantitative, între steroizii din plasma venoasă ovariană la unele specii de mamifere, diferenţe foarte evidente la şobolancă (705, 1532) şi femela de hamster (1533), interrelaţiile lor cu prostaglandinele uterine par a se încadra în aceaşi schemă de organizare a sistemului funcţional care reglează activitatea organelor reproducătoare. Femela de hamster secretă mai mult hormon estrogen decît şobolanca, iar concentraţia ovariană a progesteronului prezintă o scădere precipitată chiar din prima zi a ciclului estral (1509) [spre deosebire de ceea ce se întîmplă cu concentraţia de progesteron la cea de-a doua (705)]. Cercetări efectuate la femele de şoarece (1508), şobolan (1507, 1509), cobai

(218, 219), hamster (1506) şi la maimuţă (430) au arătat că progesteronul, ca şi hormonul estrogen, sînt în stare să provoace sinteza şi/sau eliberarea de prostaglandine din structurile uterine şi că producţia maximă de $PGF_{2\alpha}$ în uter se obţine prin administrare de progesteron urmată de administrare de hormon estrogen (285, 1508, 1509). Pe de altă parte, administrarea de hormon estrogen s-a dovedit a se însoţi de hiperemie uterină (812), care a fost pusă pe seama creşterii nivelului de prostaglandine din seria E în această circumstanţă (665, 1472, 1682). Recent, s-a observat că acţiunea hormonului estrogen asupra uterului la şobolance ovariectomizate se asociază cu creşterea concentraţiei uterine de GMPc (985), observaţie cu atît mai interesantă, cu cît s-a constatat, de asemenea, că la şobolanca normală GMPc prezintă concentraţii maxime în faza preestrală (985), adică într-un moment în care nivelul hormonului estrogen atinge şi el valoarea maximă (1532), iar prostaglandinele din seria F prezintă niveluri ridicate. Cu toate că există o evidenţă experimentală conform căreia efectul contractil puternic al $PGF_{2\alpha}$ asupra miometrului de şobolancă (982) la fel ca şi efectul ei contractil asupra muşchiului neted din pereţii venelor safene şi ai venelor pulmonare la cîine (457, 876) sînt însoţite de o creştere a nivelului GMPc, hormonul estrogen *per se* nu are o acţiune contractilă la fel de puternică asupra acestui ţesut (665). Constatarea că la şobolanca normală concentraţiile uterine de prostaglandine din seria F sînt mari în faza preestrală şi sînt ridicate, în mod dramatic, prin tratament cu hormon estrogen la şobolanca ovariectomizată indică un paralelism riguros între nivelurile uterine de prostaglandine din această serie şi GMPc (985). Cu alte cuvinte, se poate spune că creşterea concentraţiilor uterine de prostaglandine din seria F ca şi aceea a concentraţiei uterine de GMPc sînt evenimente celulare corelate cu evoluţia concentraţiei de hormon estrogen în uter în cursul ciclului estral. Paralelismul dintre modificările concentraţiilor de prostaglandine din seria F şi de GMPc în acest organ a fost evidenţiat şi în condiţiile coadministrării de progesteron şi benzoat de 17β-estradiol la şobolance ovariectomizate. Progesteronul deprimă complet efectul stimulator al hormonului estrogen asupra conţinutului uterin de prostaglandine din seria F, această acţiune fiind similară acţiunii sale de prevenire a creşterii nivelului de GMPc induse de

hormonul estrogen (985). S-a sugerat că în situațiile în care prostaglandinele din seriile E și F au efecte opuse, acestea sînt mediate fie de AMPc, fie de GMPc (982). Această presupunere pare a se adeveri cel puțin în cazul unor vase sanguine la care efectul contractil al $PGF_{2\alpha}$ se însoțește de o creștere semnificativă a concentrației intraparietale de GMPc, în contrast cu efectul dilatator al prostaglandinelor din seria E asupra lor, care se însoțește de creșterea concentrației intraparietale de AMPc (457, 876). În ciuda faptului că hormonul estrogen este capabil să realizeze creșterea nivelului de GMPc în uterul de șobolancă *in vitro*, acest fenomen nu este însoțit de contracție uterină. Mai mult, modificarea concentrației de GMPc consecutivă acțiunii hormonului estrogen are loc aproape exclusiv la nivelul endometrului (1254), iar activitatea sintetazei prostaglandinice este, de asemenea, circumscrisă la partea endometrială a uterului de șobolancă (1830). Cum activitatea contractilă a uterului ține de partea sa miometrială, interrelațiile dintre prostaglandinele seriei F și GMPc din uter par a fi de cu totul altă natură în cazul acțiunii hormonului estrogen în comparație cu răspunsul contractil al acestui organ la $PGF_{2\alpha}$. Că lucrurile stau astfel o dovedește și faptul că IM este capabil să blocheze complet creșterea concentrației uterine de prostaglandine din seria F indusă de hormonul estrogen, fără a avea un efect simultan și corespunzător asupra creșterii concentrației uterine de GMPc (665). Se poate spune, așadar, că creșterea concentrațiilor uterine ale prostaglandinelor seriei F consecutivă acțiunii hormonului estrogen este fie independentă de creșterea concentrației uterine de GMPc, fie secundară acesteia (665).

Faptul că hormonul estrogen poate influența *per se* activitatea sintetazei prostaglandinice uterine, avînd ca rezultantă creșterea semnificativă a raportului PGF/PGE (665), pune sub oarecare îndoială ipoteza lui Samuelsson (1492), potrivit căreia nivelurile de prostaglandine din țesuturi sînt reglate numai de disponibilitățile de AG precursori. Deși aceștia din urmă sînt importanți în ceea ce privește conținutul tisular global de prostaglandine, modificarea raportului dintre diverse prostaglandine indusă pe cale hormonală nu poate fi explicată numai pe această bază, cu atît mai mult cu cît în cursul ciclului estral au fost evidențiate fluctuații foarte mari ale capacității

fracțiunii microzomale din uterul de șobolancă de a converti AA în $PGF_{2\alpha}$. Aceste fluctuații s-au dovedit a ține exclusiv de modularea de către hormonul estrogen a capacității reacționale a sintetazei prostaglandinice (care ar putea fi determinată de variații calitative și cantitative ale componentelor sale) și nu de influențe cofactoriale (665). Argumente în sprijinul acestei afirmații sînt, pe de o parte, faptul că în preestru, momentul în care hormonul estrogen atinge nivelul său maxim, are loc o activare considerabilă a sintetazei prostaglandinice endometriale și, pe de altă parte, faptul că hormonul estrogen este capabil să producă creșterea preferențială a nivelurilor prostaglandinelor seriei F în microzomii din uter atît la șobolance normale, cît și la șobolance ovariectomizate (665).

Prostaglandinele din seriile E și F prezintă mari diferențe calitative și cantitative în acțiunile lor asupra a numeroase organe și țesuturi. În ceea ce privește uterul și ovarul, una dintre explicațiile privind aceste diferențe constă în existența unor receptori specifici [cel puțin pentru PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ (1385, 1415, 1785)], care constituie puncte de plecare pentru serii diferite de evenimente intracelulare (980, 982). Într-o astfel de organizare funcțională celulară, natura și amploarea acestor evenimente sînt condiționate, în principal, de cantitatea fiecăreia dintre prostaglandinele prezente în ambianța receptorilor specifici, de numărul acestor receptori și de starea reacțională a moleculelor ambelor tipuri de participanți la evenimentul celular (care poate fi influențată de anumiți cofactori citoplasmatici). Capacitatea hormonului estrogen, ca și aceea a progesteronului, sintetizați în ovar, de a regla sinteza de prostaglandine în uter, într-un anumit sens și în mod ciclic, definește într-o oarecare măsură unicitatea rolurilor prostaglandinelor din seria E și al $PGF_{2\alpha}$ în procesul global al reproducerii organismelor la mamifere. Se știe că unul dintre efectele inițiale ale hormonului estrogen asupra uterului este acela de a produce o rapidă hiperemie uterină (1603), care este obligatoriu a fi corelată cu efectul hiperemiant, mai sus menționat, al prostaglandinelor seriei E asupra uterului negestant și a uterului gestant (1472, 1682). Hiperemia uterină indusă de hormonul estrogen pare a fi mediată de prostaglandinele seriei E (665). Pe de altă parte, așa cum s-a mai menționat, $PGF_{2\alpha}$ uterină este implicată în regresiunea luteală și depresiunea con-

comitentă a secreției ovariene de progesteron și, în același timp, este considerată a fi unul din factorii „clasici" ai contracției uterine. Rămîne însă de stabilit dacă nivelul tisular al fiecăreia dintre prostaglandine determină natura evenimentelor intracelulare sau dacă acest fapt este o simplă funcție a raportului PGF/PGE, care variază foarte mult în cursul ciclului estral. Bineînțeles, acest raport trebuie luat în considerație în relație cu raportul hormon estrogen/progesteron, ale cărui variații se conjugă destul de clar cu acelea ale raportului PGF/PGE. De asemenea, rămîne a fi stabilită relația exactă a raportului AMPc/GMPc în acest sistem complex de interrelații care intervin în determinarea a numeroși parametri privind reglarea procesului de reproducere la mamifere.

Aceste observații par a fi suficient de edificatoare asupra rolului prostaglandinelor în fiziologia reproducerii, rol asupra căruia se revine cu date suplimentare în secțiunea care urmează.

Prostaglandinele în fiziologia reproducerii

Prostaglandinele în reproducerea animalelor inferioare

Constatările surprinzătoare care fac obiectul acestei subsecțiuni au la origine căutările febrile actuale pentru surse alimentare bogate în proteine din sfera florei și faunei marine. Nevertebratele marine, care constituie o astfel de sursă, foarte vastă, nu pot fi exploatate în acest sens din cauza faptului că deocamdată nu se poate realiza un control eficace al înmulțirii și, implicit, al cultivării lor. În cadrul eforturilor de a se găsi soluție la această problemă, au fost efectuate cercetări pe abalonul roșu, un melc marin erbivor de dimensiuni relativ mari (*Haliotis rufescens*), care este o moluscă gasteropodă pulmonată, considerată ca o resursă agreabilă și, potențial, foarte rentabilă de proteină animală în S.U.A., Mexic, Australia, Japonia, China și Africa (1220). Aceste cercetări au avut drept scop descoperirea de mijloace chimice pentru controlul reproducerii abalonului. Ele au arătat că adaosul de hidrogen peroxidat (H_2O_2) la apa de mare în care se „cultivă" abaloni masculi și femele, apți pentru reproducere,

provoacă la ambele sexe expulzia sincronă de gameţi. Abalonul roşu este o specie de moluscă gasteropodă care poate fi „gravidă" de-a lungul întregului an (232, 1048, 1852) şi care se reproduce prin eliminare sincronă de gameţi de către mascul şi femelă şi fecundare externă (289, 290, 1047, 1274). În condiţii normale, expulzia gameţilor de către abalon, indiferent de sex, declanşează expulzia reactivă de gameţi la animalul de sex opus (289, 1300). În experienţe efectuate pe animale menţinute în apă la 13—14°C (temperatură la care expulzia spontană de gameţi este, practic, suprimată), au fost testaţi compuşi cunoscuţi pentru efectele lor asupra reproducerii la alte specii. Astfel, s-a putut constata că prostaglandinele din seriile E şi F, compuşi cu implicaţii largi în diferite reacţii fiziologice care stau la baza ovulaţiei, fecundării, evoluţiei fătului şi naşterii la om şi mamifere mai mult sau mai puţin evoluate filogenetic (616, 764, 1050, 1437, 1495, 1805), pot induce expulzia de gameţi la masculii şi femelele de abalon în condiţii în care animale în stare comparabilă de „graviditate" nu expulzează gameţi (1220). Efectul pare a fi specific, dat fiind că gonadotropina şi tiroxina provenind de la diverse specii de mamifere s-au dovedit, în aceleaşi circumstanţe, incapabile să inducă acest fenomen, cu toate că ultimul dintre aceşti doi hormoni este în stare să provoace expulzia de gameţi la unele specii de moluşte lamelibranhiate (565). Cunoscut fiind că endoperoxizii prostaglandinici, precursori cu viaţă scurtă ai acestor prostaglandine, prezintă acţiuni fiziologice cel puţin la fel de însemnate ca şi acelea ale prostaglandinelor înseşi (673, 684, 687—689, 1268) şi că enzima responsabilă de formarea lor (sintetaza endoperoxidică prostaglandinică) are nu numai o acţiune ciclooxigenazică, ci şi o acţiune peroxidazică (309), raţiunea de a investiga efectul H_2O_2 asupra expulziei de gameţi la abalon are o bază experimentală concretă. Într-adevăr, adaosul de H_2O_2 (aproximativ 5 mM) la apa de mare (*p*H aproximativ 9,1) în care se află abaloni provoacă expulzia gameţilor atît la masculi, cît şi la femele într-un interval de $3 \pm 0{,}5$ ore de la primul adaos (fig. 49). Inducţia expulziei de gameţi este blocată de AAS, adăugat la apa de mare cu 15 minute înainte de adaosul de H_2O_2 (1220). Cum AAS este un inhibitor caracteristic al sintetazei endoperoxidice prostaglandinice, care catalizează prima etapă a conversiunii AA în endo-



Fig. 49. Imagine fotografică a unui abalon roșu mascul (lung de 18 cm) în timp ce elimină gameți sub acțiunea hidrogenului peroxidat. Sperma este expulzată în jeturi prin porii respiratori (indicați de săgeți). Într-o perioadă de 30 minute, cît durează o singură expulzie, sînt eliminați în mediul înconjurător aproximativ 10^{12} gameți [după Morse și colab. (1220)].

peroxizi prostaglandinici (670, 673, 1010, 1583, 1737), este logic să se considere că integritatea acestei enzime și desfășurarea normală a sintezei de endoperoxizi prostaglandinici sînt condiții pe care le reclamă inducerea expulziei de gameți la aceste animale cu ajutorul H_2O_2. De asemenea, s-a constatat că degradarea extracelulară rapidă a H_2O_2 prin adaos de catalază la apa de mare blochează expulzia de gameți indusă de H_2O_2 la abalon, ceea ce arată că H_2O_2 (și nu un contaminant chimic al acestuia) este responsabil de producerea fenomenului. Posibilitatea de a bloca acest fenomen cu mercaptoetanol, un agent redu-

cător general, sugerează că mecanismul care stă la baza inducerii expulziei de gameți la aceste moluște de către H_2O_2 nu poate fi decît un mecanism oxidativ. Totuși, tentativele de a obține acest efect la abaloni prin barbotarea apei de mare cu O_2 nu au dat rezultatele scontate; numărul de animale la care are loc expulzia de gameți în această circumstanță este mult mai mic, iar perioada de „latență" a expulziei gameților mult mai lungă (1220). O observație foarte interesantă este aceea că introducerea abalonilor și a altor moluște în apa de mare expusă în prealabil la radiații ultaviolete induce prompt expulzia de gameți (933), fapt explicabil prin același mecanism biologic prin care H_2O_2 induce acest fenomen, dat fiind că radiația ultravioletă provoacă, printr-o acțiune de fotoliză, descompunerea moleculelor de O_2 din apa de mare în atomi de oxigen, care desfășoară la rîndul lor o puternică acțiune oxidativă (1220). Însă, trebuie subliniat faptul că acțiunea oxidativă implicată în acest act fiziologic pare a prezenta un înalt grad de specificitate, deoarece o largă serie de agenți oxidanți comuni s-au dovedit incapabili să inducă expulzia gameților la abaloni (1220). O formă electronic activată, specifică, de oxigen trebuie să fie implicată în acest proces și, așa cum se va demonstra în cele ce urmează, această formă specifică de oxigen (care poate deriva din H_2O_2) poate acționa în corelație cu sintetaza endoperoxidică prostaglandinică (sau asupra ei) sau poate acționa asupra unuia dintre compușii formați sub acțiunea catalitică a acestei enzime asupra substratului ei specific (AA), pentru a induce expulzia de gameți la aceste moluște. În acest context, sînt de luat în considerație o serie de observații. Prima observație este aceea că H_2O_2 activează, prin acțiune directă, sintetaza endoperoxidică prostaglandinică din celulele reproducătoare ale abalonilor. Cea de-a doua observație este aceea că gonadele și gameții abalonilor conțin această enzimă în cantități de aproximativ 100 ori mai mari decît acelea existente în prostata de iepure, considerată a fi unul dintre organele de mamifere foarte bogate în această enzimă. Cea de-a treia observație este aceea că sperma „matură" eliminată de abalon conține doar urme din această enzimă. Cea de-a patra observație este aceea că stimularea reacției catalizate de sintetaza endoperoxidică prostaglandinică izolată din gameți de abalon este proporțională cu concen-

trația de H_2O_2 numai pînă la concentrația de aproximativ 0,3 mM, concentrațiile mai mari producînd inhibiția progresivă a reacției enzimatice. Cea de-a cincea observație este aceea că reacția „nestimulată" controlată de această enzimă (adică reacția desfășurată în absența H_2O_2) este complet abolită de cantități mici de catalază, ceea ce sugerează că H_2O_2 este indispensabil, el putînd fi utilizat ca substrat (un substrat obligatoriu) în această reacție (1220). Mai mult, H_2O_2 poate fi considerat în acest caz nu numai ca substrat, ci și ca factor limitativ eficace al întregului proces de biosinteză și eliberare a prostaglandinelor și a endoperoxizilor prostaglandinici responsabili de inducerea expulziei de gameți la aceste moluște. Specificitatea reacției enzimatice stimulată de H_2O_2 este dovedită de dependența ei de un factor termolabil prezent în extractul de gameți de abalon, de dependența ei de substratul specific (AA) și de acțiunea inhibitorie a AAS asupra ei. Este de remarcat că inhibiția produsă *in vitro* de AAS a reacției enzimatice stimulată de H_2O_2 se suprapune exact peste inhibiția de către AAS a expulziei gameților induse *in vivo* de către H_2O_2 la abaloni. Dimpotrivă, IM, cunoscut ca inhibitor foarte eficace al ciclooxigenazei lipidice din țesuturile mamiferelor, s-a dovedit incapabil să inhibe enzima izolată din gameți de abalon și, de asemenea, s-a dovedit incapabil să blocheze expulzia de gameți indusă de H_2O_2 *in vivo* la această moluscă (1220). La fel ca și ciclooxigenazele lipidice din țesuturile de mamifere, precum și alte oxigenaze, ciclooxigenaza lipidică din celulele reproducătoare de abalon este inhibată de dietilditiocarbamat, un agent chelator cu mare specificitate pentru Cu^{2+} (1477), în timp ce EDTA, un chelator specific pentru alte metale grele, dar destul de ineficace în chelatarea Cu^{2+}, nu are în concentrații similare, un astfel de efect. Activarea de către H_2O_2 pare a fi o proprietate generală a ciclooxigenazelor generatoare de endoperoxizi prostaglandinici, dat fiind că ea a fost semnalată la aceste enzime provenind din surse total diferite : prostata și rinichiul de iepure, gonadele și gameții de abalon și o specie de coral din Oceanul Pacific *(Lophogorgia chilensis)*. Specificitatea acestei acțiuni este sugerată de faptul că oxidarea AA de către lipoxigenază nu este stimulată de H_2O_2 și nici inhibată de catalază (1220). Peroxizii organici, inclusiv cei formați de ciclooxigenazele lipidice și lipoxi-

genazele în corelaţie cu ele din ţesuturile de mamifere, sînt capabile de stimulare autocatalitică a sintezelor oxigenazice corespunzătoare (62, 364, 1579). S-a constatat, de asemenea, că adaosul de H_2O_2 elimină întîrzierea în activarea autocatalitică a ciclooxigenazelor, ceea ce sugerează că produsul endoperoxidic poate stimula această reacţie acţionînd, pur şi simplu, ca un donor de oxigen activat. Se poate considera, aşadar, că H_2O_2 şi peroxizii organici derivaţi din el fac oficiul de donori ai unor specii de oxigen electronic activat, cum ar fi radicalul liber hidroperoxidic (HOO·) sau diradicalul peroxidic (·OO·). Această sugestie este argumentată prin faptul că inducerea de către H_2O_2 a expulziei de gameţi la abalon *in vivo* şi stimularea ciclooxigenazei lipidice *in vitro* necesită un mediu alcalin, aceasta însemnînd că ambele fenomene pot fi condiţionate de participarea obligatorie a unui astfel de compus rezultat din descompunerea H_2O_2. Un argument suplimentar este acela că reacţia catalizată de această enzimă este stimulată *in vitro*, în mod remarcabil, prin adaos de peroxid de sodiu (Na_2O_2) sau superoxid de potasiu (KO_2), compuşi care se disociază în apă generînd oxigen electronic activat (excitat) (1220). Avînd în vedere sensibilitatea acestei reacţii la peroxidaza glutationică (540, 1580), s-a ajuns la concluzia că este obligatoriu ca un radical hidroperoxidic să intervină cel puţin într-una din reacţiile catalizate de ciclooxigenaza lipidică din ţesuturile de mamifere.

În încheiere, este de reţinut că activarea sintezei de endoperoxizi prostaglandinici de către H_2O_2 este responsabilă de expulzia de gameţi indusă de acest peroxid la abalon şi sensibilă la acţiunea AAS. În mod implicit, activarea sintezei de prostaglandine în această circumstanţă duce la acelaşi efect. Dacă reacţia ciclooxigenazică lipidică generatoare de endoperoxizi prostaglandinici şi, mai departe, de prostaglandine este, într-adevăr, factor limitativ în secvenţa proceselor care duc la expulzarea gameţilor la abaloni, masculi şi femele, în stare de „graviditate”, este de presupus că, în mod normal, ea este controlată de factori nervoşi şi/sau hormonali. O oarecare evidenţă experimentală în acest sens s-a şi constituit (616, 764, 1050, 1437, 1495, 1805). Mai mult, există unele date care sugerează că sinteza endoperoxizilor prostaglandinici în gameţii acestei moluşte joacă un rol esenţial în controlul

fecundității și al dezvoltării inițiale a embrionului. Astfel, în condiții optime de temperatură și *p*H, peste 98% din gameții expulzați de abaloni sub acțiunea H_2O_2 sînt total apți de fecundație și dezvoltare embrionară normală. Hidrogenul peroxidat s-a dovedit a induce, de asemenea, expulzia sincronă de gameți la masculi și femele dintr-o specie de midie *(Mytilus californianus)*. Aceste observații deschid o perspectivă largă în domeniul controlului prin metode chimice al reproducerii și, implicit, în cultivarea la scară industrială a unor numeroase specii de animale marine vizate ca surse potențiale, masive și rentabile, de proteine animale de calitate superioară.

Pînă astăzi, nimeni n-a făcut însă o asociație de fapte care ar putea avea consecințe senzaționale. Am menționat în primul capitol al acestei lucrări că există o specie de coral, anume *Plexaura homomalla*, care, în funcție de zona oceanică în care se dezvoltă (zona Peninsulei Florida, zona Mării Caraibilor sau zona Insulelor Cayman), conțin cantități variabile, dar în orice caz considerabile, de derivați ai PGA_2, PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ sau chiar aceste prostaglandine ca atare. Aceste zone marine populate de *P. homomalla* ar putea fi transformate în zone de cultură dirijată de *H. rufescens* și *M. californianus* (eventual, și de alte moluște) a căror eliminare de gameți este indusă de prostaglandine și/sau procursorii lor endoperoxidici. *P. homomalla* ar fi în acest caz „furnizor natural" al acestor compuși, ceea ce este un lucru mult mai simplu, incomparabil mai simplu, de realizat decît producerea unei concentrații optime de H_2O_2 pe vaste zone de ape marine folosind procedee fizice sau chimice cu scopul de a provoca, în mod deliberat, expulzia de gameți și fecundația lor în „crescătorii de moluște" la scară industrială.

Prostaglandinele în reproducerea mamiferelor

Ovulația

În timp ce, pînă astăzi, nu a putut fi demonstrată intervenția prostaglandinelor în dezvoltarea inițială a foliculului lui Graaf, participara lor, cu funcți e specifică, la procesul ovulației este dovedită de numeroase observații (80, 131, 632, 1000, 1282, 1296, 1704). Astfel, s-a constatat

că în cursul ovulației induse de LH la iepuroaice concentrațiile de prostaglandine din seriile E și F cresc în mod considerabil în lichidul folicular (1052, 1848), aceeași constatare putînd fi făcută și la șobolancă (1049). La acest din urmă animal, s-a observat că PGE_2, la fel ca și LH și AMPc, induce *in vitro* diviziunea meiotică a oocitelor menținute în ambianța lor foliculară (1703). La femela de hamster, a fost observată o creștere preovulatorie a cantităților de prostaglandine din uter și/sau plasma periferică (1534), care nu se produce însă la șobolancă (1530). Alte cercetări au arătat că prin inhibiția sintezei prostaglandinelor se ajunge la blocarea ovulației atît la șobolance (80, 83, 1296, 1702, 1704), cît și la iepuroaice (81, 131, 630, 632, 1282). Însă, în condiția inhibiției sintezei acestor compuși cu IM sau AAS, dar în prezența LH, luteinizarea foliculului graafian și producția de progesteron continuă să se desfășoare (131, 632, 1282). De asemenea, maturația oului indusă de LH s-a dovedit a nu fi afectată *in vivo* la șobolance tratate cu IM (1702). Aceste observații sugerează că acțiunea antiovulatorie a IM se poate exercita nu numai direct, la nivel folicular (81, 630), ci s-ar putea realiza și prin interferența acestui inhibitor cu un mecanism de *feed-back* (pozitiv pentru unele prostaglandine, negativ pentru altele), mediat de hormoni steroizi care operează între ovar și aparatul hipotalamohipofizar responsabil de secreția, eliberarea și acțiunea LH (758). Este interesantă comparația observațiilor de mai sus, care au fost făcute în experiențe *in vivo*, cu unele rezultate obținute *in vitro*, potrivit cărora prostaglandinele, în special cele din seria E, pot să imite acțiunea LH asupra sintezei ovariene de progesteron (1546). Această acțiune „luteotropă" a unor prostaglandine, la fel ca acțiunea LH însuși, se asociază cu stimularea activității AC și creșterea consecutivă a nivelului AMPc ovarian, ceea ce constituie cadrul biologic de bază pentru activarea sintezei ovariene de progesteron (1352). Prostaglandinele sînt, așadar, implicate în mecanismul prin care LH activează AC și, prin intermediul ei, steroidogeneza ovariană (984, 1445). Datele obținute prin inhibiția sintezei de prostaglandine arată, totuși, că prostaglandinele nu influențează în mod similar mecanismele în care ele intervin la nivel ovarian. Există unele date experimentale care sprijină punctul de vedere referitor la aceste diferențe de acțiune între LH și prosta-



glandine la acest nivel (964, 1445, 1862). De exemplu, în experienţe *in vivo* pe şobolance în faza preovulatorie, s-a constatat că, după administrarea de LH, AMPc ovarian atinge niveluri maxime la 15—60 minute (în funcţie de calea de administrare: mai rapid după injecţie intravenoasă, mai lent după injecţie intraperitoneală) şi revine la nivelul de fond în 8 ore. Concentraţiile de progesteron în ovar şi serul sanguin cresc aproximativ în acelaşi fel ca şi acelea de AMPc ovarian, dar se menţin la nivel crescut, în platou, o perioadă mai mare de 8 ore, în vreme ce concentraţia ovariană de prostaglandine din seria F creşte mai lent, iar creşterea ei se remite mai rapid. IM previne creşterea nivelului ovarian al acestor prostaglandine, indusă de LH, dar nu produce o inhibiţie semnificativă a sintezei ovariene de AMPc şi progesteron, stimulată de LH, în timp ce fosfatul de aminoglutetimidă (inhibitor al biosintezei de hormoni steroizi) anulează efectul LH asupra sintezei ovariene de progesteron, dar nu afectează modificările induse de LH în concentraţiile ovariene de AMPc şi prostaglandine din seria F (1445). Aceste rezultate au putut fi reproduse şi la iepuroaice, la care au fost investigate concomitent atît prostaglandinele din seria F, cît şi cele din seria E (1848). Aşadar, AMPc este singurul compus invulnerabil în faţa acestor doi inhibitori metabolici, de tip diferit, cu implicaţii în reacţiile biochimice care caracterizează procesul de ovulaţie. Mecanismul prin care acest proces duce la creşterea nivelului folicular de prostaglandine rămîne să fie elucidat. Este posibil ca, la fel cum se întîmplă cu TSH în cazul glandei tiroide, LH să-şi realizeze efectul asupra sintezei foliculare de prostaglandine atît pe calea stimulării AC (112, 984, 1352, 1445), cît şi pe calea stimulării fosfolipazei A (711). Stimularea sintezei de AMPc de către LH a putut fi demonstrată şi *in vitro*, în foliculi ovarieni izolaţi de iepuroaică (1139). *In vivo*, capacitatea acestor foliculi de a sintetiza AMPc şi de a răspunde la acţiunea LH descreşte pe măsură ce ovulaţia se apropie (1140), această descreştere fiind însoţită de o creştere progresivă a concentraţiilor de prostaglandine în foliculul ovarian. Este posibil, deci, ca creşterea sintezei foliculare de prostaglandine să ducă la ruptura foliculului ovarian (printr-un mecanism încă neelucidat) şi la inhibiţia stimulării AC induse de LH. Acest mecanism de *feed-back* negativ a fost propus pentru explicarea stimu-

lării activității tiroidiene de către TSH (262) și pare a fi operant și în cazul stimulării sintezei ovariene de prostaglandine de către LH (1848). În prezent, nu este posibil să se precizeze care anume prostaglandină este responsabilă de ruperea foliculului ovarian, dat fiind că la iepuroaice au fost observate după tratament cu LH atît niveluri foliculare crescute de prostaglandine din seria E, cît și niveluri foliculare crescute de prostaglandine din seria F (1052). Totuși, eficacitatea absolută în blocarea ovulației la iepuroaice a unui antiser specific pentru prostaglandinele din seria F și eficacitatea parțială în blocarea acestui proces a unui antiser specific pentru prostaglandinele din seria E (81) sugerează că, la iepuroaice, prostaglandinele din seria F sînt mai importante decît cele din seria E în mediația, la nivel folicular, a ovulației induse de LH. Însă constatarea că blocarea ovulației la șobolance cu IM poate să fie anulată prin administrarea de prostaglandine exogene din seria E, dar nu și de $PGF_{2\alpha}$ (1704), ridică în mod stringent problema unor diferențe între speciile animale în influențarea ovulației de către prostaglandine. Deși, așa cum s-a mai spus, mecanismele prin care prostaglandinele intervin în procesul ovulației rămîn încă destul de confuze, pot fi luate în considerare cel puțin două posibilități, bazate pe acțiuni binecunoscute ale prostaglandinelor. Prima posibilitate este legată de capacitatea prostaglandinelor, în special a celor din seria E, de a produce modificări ale permeabilității capilare în numeroase țesuturi (84, 882). O acțiune similară la nivelul foliculului ovarian ar putea iniția acumularea progresivă de lichid în acest folicul, care s-ar finaliza într-un *swelling* folicular premergător ovulației. Această supoziție este însă contrară, în primul rînd, observației potrivit căreia nu se produce o modificare detectabilă a permeabilității capilarelor ovariene față de serumalbumină în cursul răspunsului ovarian la acțiunea LH la șobolance (1079) și, în al doilea rînd, observației potrivit căreia antigenul specific pentru prostaglandinele din seria E este mai puțin eficient decît antigenul specific pentru $PGF_{2\alpha}$ în blocarea ovulației induse de LH la iepuroaice (81). O alternativă, sugerată de constatarea că stratul tecal al foliculului ovarian conține celule musculare netede, ar fi aceea că prostaglandinele stimulează contracțiile acestor celule, iar stratul tecal folicular, contractîndu-se, provoacă expulzia ovulului (260, 1078).

Observațiile prezentate mai sus au fost obținute în experiențe pe femele de animale de laborator [șoareci (984), șobolani (80, 999, 1001, 1049, 1266, 1704), iepuri (632, 1052, 1282, 1848) și hamsteri (1000, 1001)]. Rolul prostaglandinelor în ovulație la femeie nu a fost încă bine stabilit. Date relativ recente furnizate de experiențe efectuate pe primate confirmă însă observațiile obținute din experiențe pe celelalte animale de laborator, ceea ce justifică presupunerea că ele sînt extrapolabile la femeie. La primate, la fel ca și la celelalte animale, s-a putut bloca prin tratament cu IM ovulația stimulată cu gonadotropină. Variațiile nivelului de steroizi ovarieni în sînge arată, totuși, că maturația foliculului ovarian și producția de hormon estrogen nu sînt perturbate de inhibiția sintezei de prostaglandine la această clasă de mamifere (1080).

Luteoliza

Deși prostaglandinele, în special $PGF_{2\alpha}$, desfășoară efecte luteolitice evidente la numeroase animale de laborator și animale domestice (644, 739, 741, 824, 1075, 1805), mecanismul lor de acțiune este încă obscur. Totuși, se poate spune că, cel puțin la șobolancă (1353), femela de hamster (648), cobăiță (217), iepuroaică (1380), scroafă (446, 644, 741, 1075), oaie (739, 1162) și vacă (1023, 1066, 1092, 1463), această prostaglandină joacă rolul fiziologic al unui hormon luteolitic. În prezent, există o evidență experimentală convingătoare care demonstrează că $PGF_{2\alpha}$ acționează în procesul luteolitic ca mediator al efectului luteinizant al LH (532, 984, 1511) și că ea inițiază luteoliza printr-o acțiune biochimică. Inițierea regresiunii luteale se asociază cu declinul activității AC în celulele luteale și cu o pierdere a sensibilității lor la LH (52, 631, 755). În contrast cu efectul luteotrop al celor mai multe prostaglandine *in vitro* (361, 488, 1339, 1354), administrate la diverse animale, ele produc *in vivo* o depresiune marcată a steroidogenezei în *corpus luteum* (1080). $PGF_{2\alpha}$ inhibă însă producția de progesteron a țesutului ovarian atît *in vivo*, cît și *in vitro* (428, 1283). În culturi de celule ovariene provenind din stratul folicular granulos s-a constatat că $PGF_{2\alpha}$ inhibă efectul stimulator al LH asupra producției de progesteron, dar nu inhibă efectul stimulator al PGE_2 (740, 1177).

Cum există o evidență experimentală substanțială care arată că atît LH, cît și PGE_2 interacționează cu receptorii membranici specifici ai celulelor luteale (320, 694, 1412) în stimularea steroidogenezei și că acest efect se realizează prin intermediul activării sistemului intracelular AC—AMPc—FDE (444, 1134—1137, 1516), s-a presupus că $PGF_{2\alpha}$ inhibă steroidogeneza *in vivo* prin interceptarea efectului stimulator al LH asupra AC, cu atît mai mult cu cît Lahav și colab. (1003) au arătat că această prostaglandină inhibă *in vitro*, deci direct, stimularea producției de AMPc induse de LH și că ea deprimă reactivitatea celulelor luteale față de acest hormon hipofizar (52, 631, 755). Inhibiția *in vivo* de către $PGF_{2\alpha}$ a AC ovariană activată de LH duce la depleția stocului de AMPc ovarian, ca urmare a activității predominante a FDE, reducînd astfel sinteza steroidică ovariană și, implicit, secreția de progesteron. Administrarea de $PGF_{2\alpha}$ împreună cu PGE_2 are ca rezultat mascarea efectului $PGF_{2\alpha}$, datorită capacității PGE_2 de a stimula activitatea AC prin intermediul receptorilor membranici ovarieni specifici, menținînd astfel niveluri crescute de AMPc în ovar și o secreție ovariană de progesteron în limite normale. Acest efect de „mascare" a acțiunii $PGF_{2\alpha}$ poate fi evidențiat numai pe durata administrării de PGE_2 (741). Administrarea separată de PGE_2 are un efect stimulator asupra secreției de progesteron, dar mult mai redus decît efectul stimulator al LH. În acest context, este de notat că în cea de-a 10-a zi a ciclului estral la oaie, cînd secreția de progesteron este maximă, LH nu-și mai exercită efectul său stimulator (1007) (ceea ce este logic să se întîmple, pentru că nu se poate stimula mai mult un proces secretor care este maxim). Rezultatele unor studii asupra celulelor din stratul granulos al foliculului ovarian, cultivate *in vitro*, sînt concordante cu această observație (1177). În experiențe pe oaie, s-a constatat, de asemenea, că atunci cînd $PGF_{2\alpha}$ și PGE_2 sînt administrate simultan, PGE_2 antagonizează acțiunea luteolitică a $PGF_{2\alpha}$, ceea ce constituie un argument suplimentar în sprijinul opiniei că cea dintîi prostaglandină inițiază luteoliza printr-o acțiune directă asupra celulelor din *corpus luteum*, producînd inhibiția AC, activată specific de LH (631, 740, 755, 1003). Aceste efecte contrare i-au determinat pe Behrman și Anderson (129) să susțină că unele prostaglandine desfășoară o acțiune luteolitică ($PGF_{2\alpha}$),

în timp ce altele desfăşoară o acţiune luteotrofă (PGE_2). Într-adevăr, PGE_2 mimează acţiunea hormonilor trofici asupra ţesutului ovarian la primate şi neprimate, aşa cum demonstrează stimularea secreţiei de progesteron de către această prostaglandină în *corpus luteum* uman (1138), bovin (1608), porcin (964), de şobolancă (1076), de şoricioaică (1245) şi de maimuţă (320). În ceea ce priveşte $PGF_{2\alpha}$, s-a constatat că administrarea ei la oaie în cursul fazei active, secretorii, a ciclului estral produce o dezorganizare celulară (1613, 1687) de acelaşi tip ca şi aceea caracteristică pentru regresiunea luteală normală la acest animal (569). La fel, la femela de hamster, la care în mod normal procesul luteolitic evoluează rapid (98), $PGF_{2\alpha}$ administrată în zilele 5, 6 şi 7 după fecundaţie are efect abortiv imediat (nivelul plasmatic al progesteronului scade chiar din ziua a 5-a), ţesutul luteal prezentînd o evidentă dezorganizare în zilele 6 şi 7, după care, în zilele 8 şi 9, are loc un proces de reorganizare morfologică (marcat şi de revenirea nivelului plasmatic al progesteronului la valorile iniţiale, deşi gestaţia este întreruptă) (648). Procesul degenerativ care afectează ţesutul luteal consecutiv tratamentului cu $PGF_{2\alpha}$ este similar aceluia observat în cazul luteolizei normale la acest animal la sfîrşitul ciclului său estral şi este caracterizat, iniţial, printr-o acumulare intracelulară de material lipidic, asociată cu reducerea dimensiunilor celulare şi a reticulului endoplasmic agranular (neted) şi, ulterior, prin apariţia în spaţiile intercelulare a fibroblaştilor, care produc colagen şi substanţă matriceală (fig. 50). Celulele luteale îşi pierd astfel identitatea şi sînt încorporate de ţesut conjunctiv. Totuşi, luteoliza indusă de $PGF_{2\alpha}$ la femela de hamster diferă de luteoliza normală prin aceea că infiltraţia macrofagică din *corpus luteum* este mai puţin intensă, dar — în schimb — este mai intensă agregarea trombocitară intraluteală (98). Macrofagele, care au fost implicate în luteoliză la unele specii de animale [şobolan (1085), hamster (1028)] nu par a avea un rol clar în acest proces nici chiar în condiţii normale, dar se poate afirma — pe baza observaţiilor relatate mai sus — că $PGF_{2\alpha}$ acţionează ca un factor antileucotaxic în acest caz. Cît despre trombocite, este bine stabilit că ele sînt puternic influenţate de prostaglandine (957), dar rolul lor precis în luteoliza indusă de $PGF_{2\alpha}$ nu poate fi încă explicat [totuşi, ele ar putea fi

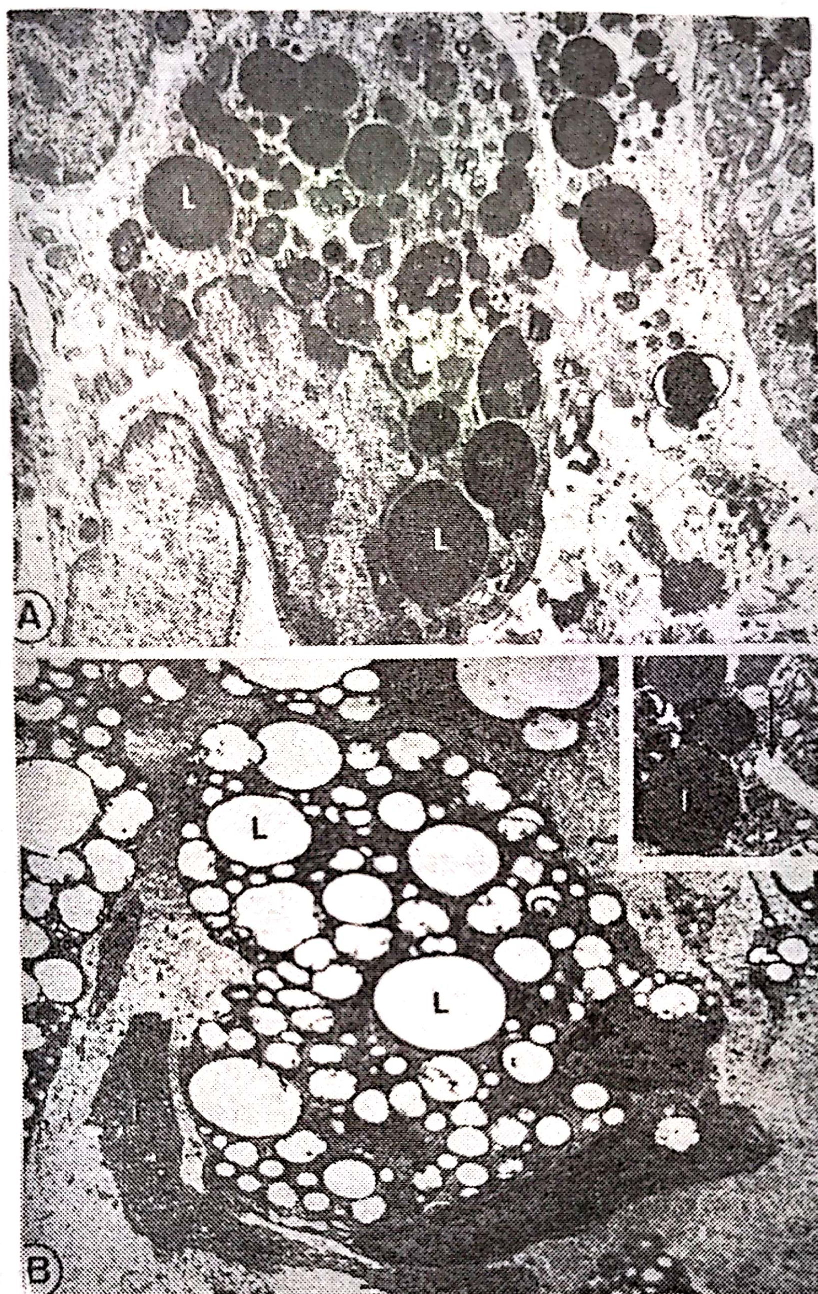


Fig. 50. A. Imagine microscopică electronooptică a unor celule luteale provenind de la o femelă de hamster la trei zile după tratament cu $PGF_{2\alpha}$. A se nota acumularea intracelulară de material lipidic *(L)* (X 5585). B. Celule luteale de la același animal la patru zile după tratament cu $PGF_{2\alpha}$. A se nota starea avansată de degenerare a celulelor, care conțin nuclee excentrice și numeroase vezicule cu lipide *(L)*, fibroblastul *(F)* și materialul matriceal intercelular (X 5585). În cadru: vezicule intracelulare cu material lipidic și imaginea unui cristal intracelular de colesterol (indicat de săgeată (X 17325) [după Bagwell și colab. (98)].

incriminate în dezordinile din microvascularizația luteală pe care le susțin în acest caz Pharriss și colab. (1348—1350, 1352)]. Observații morfologice similare au fost făcu-

te pe ovar de cobăiță (97), iepuroaică (962) și șobolancă (1287), tratate cu $PGF_{2\alpha}$. Mai mult, același efect poate fi obținut și cu unii analogi ai acestei prostaglandine (250, 1612). Efectul este ilustrat în acest caz de o scurtare dramatică a vieții celulelor luteale, *corpus luteum* fiind invadat de corpusculi autofagocitari (macrofage), în timp ce în celulele luteale are loc o acumulare importantă de material lipidic, proces considerat a avea semnificația unei incapacități a celulelor luteale de a susține secreția de progesteron (568, 569, 1612, 1613). Figura 51 prezintă aceste modificări, induse de un analog al $PGF_{2\alpha}$, în comparație cu aspectul unei celule luteale corespunzător celei de-a 12-a zi a ciclului estral normal la oaie. Acest aspect morfologic al celulelor luteale se instalează concomitent cu scăderea concentrației plasmatice de progesteron și creșterea concentrațiilor plasmatice de LH și 17β-estradiol (5, 310). Mecanismul prin care $PGF_{2\alpha}$ deprimă sinteza progesteronului în ovar nu este complet elucidat. După Pharriss și colab. (1348—1350, 1352), efectul vasoconstrictor al $PGF_{2\alpha}$ la nivel ovarian este responsabil de efectul său luteolitic. Această prostaglandină, formată în uter la numeroase specii de mamifere, ajunge pe cale directă la ovar, provocînd luteoliza printr-o scădere bruscă a debitului sanguin ovarian. Însă, în condiții normale s-a constatat că debitul sanguin ovarian nu este modificat în mod semnificativ în cursul luteolizei (103, 252), deși are loc o redistribuție a debitului capilar ovarian (1177). Antagonismul, prezentat mai înainte, dintre PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ în inducerea luteolizei poate fi luat în discuție ca argument în sprijinul acestui punct de vedere, pentru că în timp ce cea dintîi are un efect vasodilatator, cea de-a doua are un efect vasoconstrictor în *corpus luteum* (253, 1260, 1685). Totuși, Bruce și Hillier (252) au demonstrat că inhibiția secreției de progesteron induse de $PGF_{2\alpha}$ se poate produce și fără diminuarea debitului sanguin luteal și, de asemenea, au fost raportate puține date care să demonstreze că ar fi posibil ca leziuni anoxice ovariene să provoace scăderea secreției de progesteron în primele stadii ale regresiei luteale (569, 1718). Behrman și colab. (132, 133) sînt de părere că $PGF_{2\alpha}$ are, dimpotrivă, o acțiune luteolitică directă, dat fiind că prin cateterizarea venei uterine ei n-au putut detecta modificări semnificative de irigație sanguină a ovarului după administrarea acestei prostaglandine, cu toate că

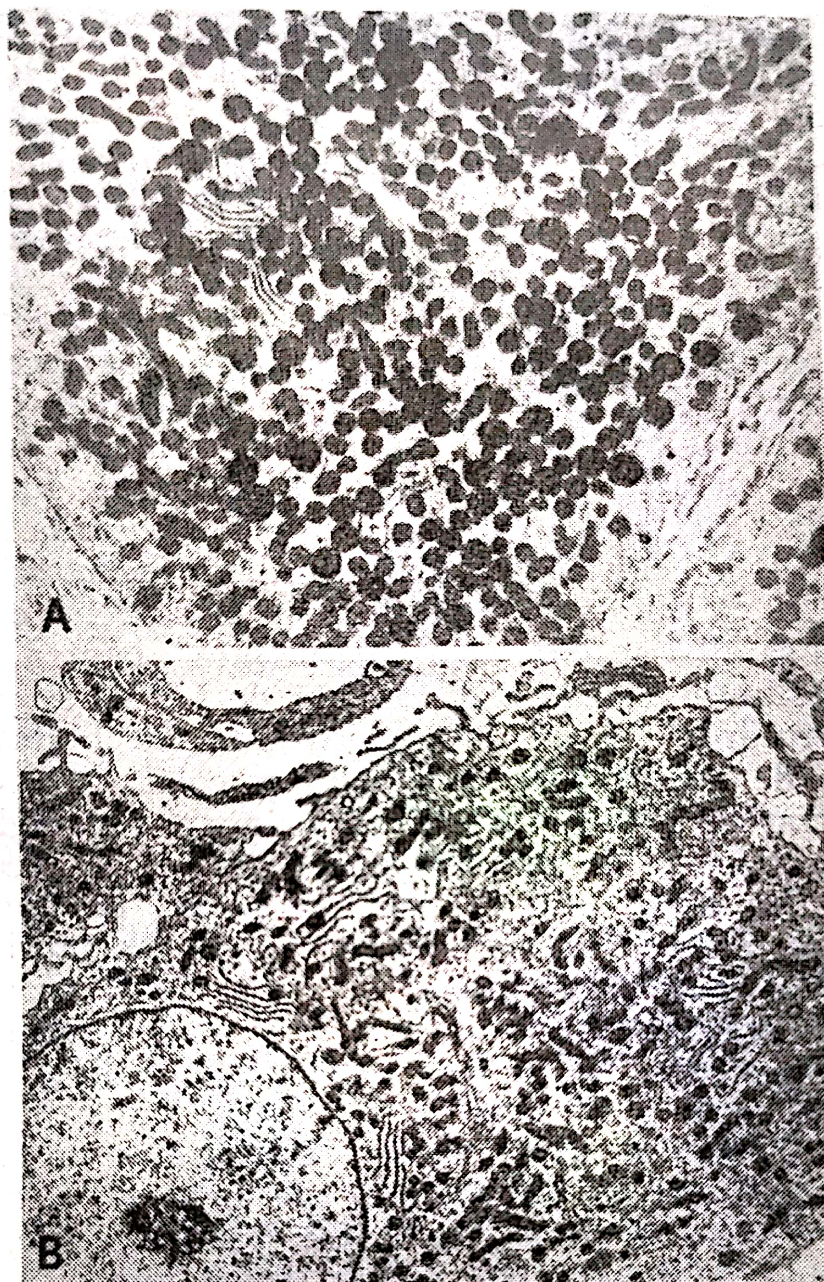


Fig. 51. A. Imagine microscopică electronooptică a unei părţi dintr-o celulă luteală de oaie, în cea de-a 12-a zi a ciclului estral, la 48 ore după administrarea în vena uterină ipsilaterală a 6 μg ICI 80 996 (analog al $PGF_{2\alpha}$) cu o rată de 1 μg/60 min. Numeroasele vezicule intens colorate reprezintă vezicule de lipide, absente în mod normal din celulele luteale în acest stadiu al ciclului estral (X 6 500). B. Imagine microscopică electronooptică a unei părţi dintr-o celulă luteală de la aceeaşi oaie, însă din ovarul contralateral (neinfluenţat de analogul $PGF_{2\alpha}$). Aspectul morfologic este tipic pentru o celulă luteală în cea de-a 12-a zi a ciclului estral (X 6 000) [după Stacy şi Gemmell (1612)].

inhibiţia secreţiei de progesteron este totdeauna prezentă în această circumstanţă. Acţiunea ar consta în interferenţa $PGF_{2\alpha}$ cu activitatea sintetazei esterului de colesterol,

enzimă care intervine în sinteza progesteronului din 20α, 22β-dihidroxicolesterol *via* pregnenolon (130). Mai mult, experiențe efectuate *in vivo* au arătat, la fel ca și cele efectuate *in vitro*, că prin acțiunea ei luteolitică $PGF_{2\alpha}$ antagonizează direct, la nivel de *corpus luteum*, acțiunea gonadotropinei (755, 1607). Acest antagonism pare a se baza pe depresiunea produsă de această prostaglandină a capacității receptorilor luteali de a fixa gonadotropina. În consecință, scăderea relativă a numărului receptorilor luteali pentru LH, prin blocarea lor temporară de către prostaglandine, ar putea fi unul dintre factorii luteolizei fiziologice, pentru că în acest fel acțiunea luteotropă potențială a LH poate fi deprimată (630). În ciuda faptului că Rao (1413, 1414, 1416, 1417) consideră receptorii luteali pentru LH ca fiind strict specifici, nu este exclus ca acești receptori să aibă specificitate „încrucișată" pentru $PGF_{2\alpha}$, iar depresiunea sensibilității lor față de LH să se producă prin „saturarea" lor cu $PGF_{2\alpha}$. Această posibilitate este sugerată de observațiile lui Powell și colab. (1388), care au raportat că potența luteolitică a acestei prostaglandine este condiționată de specificitatea fixării ei pe receptorul ovarian. În acest context, este de notat, de asemenea, că K_d ale fixării $(^3H)-PGF_{2\alpha}$ pe acești receptori (10^{-9} M—10^{-8} M) sînt impresionant de concordante cu concentrațiile prostaglandinelor din seria F în sîngele venei utero-ovariene (probabil, în cea mai mare parte, $PGF_{2\alpha}$: 10^{-9} M —10^{-8} M), atît la sfîrșitul ciclului estral, cît și în cursul gestației la bovine (504, 1546), circumstanțe în care are loc luteoliza. Studii morfologice ale ovarului provenind de la oi tratate cu $PGF_{2\alpha}$ au arătat, printre altele, că în ciuda luteolizei funcționale *corpus luteum* prezintă numai modificări structurale limitate (1718). Această constatare poate fi privită ca o dovadă a faptului că cel puțin primul stadiu al luteolizei induse de $PGF_{2\alpha}$ ar putea fi exclusiv de natură biochimică și ar putea fi reprezentat de un mecanism competitiv între $PGF_{2\alpha}$ și LH pentru receptorii luteali specifici acestuia din urmă (110, 1080). Către aceeași concluzie conduc și observații efectuate pe *corpus luteum* de cobăiță (1389).

La cele mai multe mamifere (inclusiv omul, dar exclusiv primatele), luteoliza pare a se afla într-o strînsă corelație cu uterul, cel puțin dacă se au în vedere faptul că histerectomia inhibă luteoliza la unele dintre aceste animale

(1325), faptul că $PGF_{2\alpha}$ este produsă în uter, în cantități însemnate la toate aceste animale, și faptul că $PGF_{2\alpha}$ exogenă poate induce luteoliza la aceste animale (740). La unele dintre speciile de mamifere (aparținînd rozătoarelor, porcinelor, ovinelor și bovinelor), s-a constatat că și *corpus luteum* sintetizează cantități importante de $PGF_{2\alpha}$ (429, 740), al cărei rol nu este încă elucidat. La primate s-a sugerat că $PGF_{2\alpha}$ de proveniență ovariană poate fi responsabilă de luteoliza fiziologică, sugestie întemeiată pe constatarea că la această clasă de mamifere *corpora lutea* conțin cantități considerabile, mult mai mari decît la alte mamifere, de $PGF_{2\alpha}$ și PGE_2 (304). Însă, la primate, tentativele de a induce luteoliza cu $PGF_{2\alpha}$ exogenă au eșuat și, de asemenea, la scroafă *corpus luteum* s-a dovedit a fi foarte rezistent la $PGF_{2\alpha}$ exogenă, deși există suficiente date care permit să se considere că la aceasta din urmă ciclicitatea estrală este controlată de uter (59, 331, 1325).

La femeie, nu a fost evidențiată pînă acum o acțiune luteolitică certă după administrare intravenoasă de $PGF_{2\alpha}$, în faza luteală, intermediară, a ciclului estral normal (380, 842, 859, 1051, 1351, 1817), cu toate că în unele cazuri a fost observată o anumită reducere a secreției de progesteron, dar numai în condiția administrării unor doze mari de prostaglandină pe o perioadă relativ lungă (760, 1046). Totuși, în culturi de celule din stratul granulos al foliculului ovarian, activ sau inactiv, de femeie, $PGF_{2\alpha}$ s-a dovedit a inhiba producția de progesteron (739, 740, 1177). Cînd $PGF_{2\alpha}$ se adaugă într-o astfel de cultură celulară de la început, ea blochează efectul LH în combinație cu FSH asupra acestor celule în toate stadiile lor de dezvoltare. Dimpotrivă, dacă aceste celule sînt expuse în prealabil (timp de 6 zile) la acțiunea combinată a LH și FSH în concentrații mari, $PGF_{2\alpha}$ este de 200 ori mai puțin activă (efectul LH și FSH este blocat abia la concentrația de PGF_2 de 10 μg/ml, în loc de 50 ng/ml). Adaosul de PGE_2 la mediul de cultură a celulelor din stratul granulos al foliculului ovarian uman stimulează secreția de progesteron, efectul ei stimulant fiind mult mai puternic decît acela al FSH și LH combinați, atunci cînd aceste celule provin dintr-un folicul ovarian activ. Dacă PGE_2 este adăugată unei culturi de celule provenind dintr-un folicul ovarian inactiv, ea nu este mai activă decît sînt FSH și LH împreună, ceea ce demonstrează încă odată că aceste

celule au un potențial biosintetic diferit, în funcție de constituția hormonală a mediului folicular (1178). PGE_2 și acești doi hormoni hipofizari nu sînt însă sinergici. Așadar, niveluri foarte săzute de $PGF_{2\alpha}$ și PGE_2 (1—50 ng/ml) sînt capabile să provoace modificări dramatice ale producției de progesteron *in vitro* în foliculul ovarian uman. Concentrații similare $PGF_{2\alpha}$ au fost detectate în sîngele venei uteroovariene la oaie în cursul regresiei luteale (383) și în *corpus luteum* de femeie în aceeași condiție (1177). De aceea, Henderson (739) consideră că ineficacitatea relativă a $PGF_{2\alpha}$ exogene, în doze mici sau moderate, de a provoca luteoliza *in vivo* la femeie se datorește imposibilității ei de a ajunge la ovar, pe cale arterială, în cantități adecvate, ea fiind metabolizată rapid de către țesuturile pulmonar și hepatic (600, 1375). O altă eventualitate ar fi aceea că, în cursul existenței sale, *corpus luteum* uman se află într-o relativă stare refractară față de acțiunea luteolitică a $PGF_{2\alpha}$ (1177). La maimuțe, se obține totuși o depresiune a secreției de progesteron cu doze moderate de $PGF_{2\alpha}$, dar numai dacă ea este administrată în perioada tardivă a ciclului estral (92, 949). Se presupune că după ovulație se instalează o fază refractară temporară, variabilă cu specia animală, față de acțiunea luteolitică a $PGF_{2\alpha}$, dar nu se cunosc factorii cauzali ai acestei stări. Aplicată intravaginal sau intraovarian, $PGF_{2\alpha}$ nu provoacă luteoliză nici în faza inițială, nici în cea intermediară și nici în cea tardivă a ciclului estral (85), ci dimpotrivă în unele cazuri se poate înregistra o prelungire a acestui ciclu, ca și o creștere a secreției de progesteron. Măsurători ale nivelului seric de prostaglandine după administrare de prostaglandine exogene au arătat că secreția de progesteron este condiționată de nivelul seric al acestora: nivelurile lor joase în serul sanguin duc la o stimulare a secreției de progesteron, în timp ce nivelurile lor crescute deprimă secreția acestuia (1080). Acțiunile colaterale, secundare, ale nivelurilor serice înalte de prostaglandine sînt prea severe la femeie, pentru a permite să se ia în considerare o eventuală funcție fiziologică a acestor niveluri, singurele în stare să provoace luteoliza în acest caz. Nici chiar după introducerea intrauterină a $PGF_{2\alpha}$ în doze mari la femeie, luteoliza nu poate fi influențată totdeauna (1104) și ea nu poate fi influențată nici dacă această prostaglandină

este injectată în doze mari în stroma ovariană (965). Administrată însă direct în *corpus luteum*, $PGF_{2\alpha}$ în doze similare s-a dovedit a induce luteoliza, scăderea producției ovariene de progesteron și sîngerarea mucoasei uterine. Trebuie însă subliniat că acest efect poate fi obținut cu doze foarte mari (500—1000 μg) și că în doză de 100 μg, chiar injectarea ei în *corpus luteum* rămîne fără efect (965). Prin urmare, pe baza cunoștințelor actuale, nu i se poate atribui $PGF_{2\alpha}$ miometriale și endometriale un rol fiziologic în procesul de luteoliză la femeie, ceea ce permite să se presupună că după histerectomie totală ciclul ovarian continuă să se desfășoare (385). Mai eficienți decît $PGF_{2\alpha}$, ca agenți luteolitici, au fost semnalați a fi unii 16-ariloxi-derivați ai ei, care nu prezintă însă o activitate corespunzătoare asupra mușchiului neted uterin (1051 186) și, în consecință, dozele luteolitice de astfel de derivați nu provoacă efectele secundare, indezirabile, ale $PGF_{2\alpha}$ (435). Nu se știe însă dacă efectul lor se datorește unei potențe luteolitice intrinsece sau unei metabolizări mai lente la nivelul țesuturilor, ceea ce ar permite realizarea unor concentrații sanguine mai mari, efective, la nivel ovarian (739). În culturi de celule din stratul granulos folicular din ovarul uman (739) sau porcin (86), acești derivați inhibă atît secreția bazală de progesteron, cît și secreția de progesteron stimulată de LH și FSH (739). Cu toate că există unele diferențe în mecanismele de control ale funcției celulelor luteale porcine și umane, este posibil ca biochimia celulelor secretoare de progesteron să fie similară. Prin urmare, capacitatea 16-ariloxi-derivaților $PGF_{2\alpha}$ de a inhiba producția de progesteron în culturi de celule foliculare ovariene ar putea constitui o indicație corespunzătoare asupra potențialului lor funcțional *in vivo*, considerînd că acești compuși pot să ajungă în cantități suficiente la receptorii membranici pentru $PGF_{2\alpha}$ din *corpus luteum* și să interacționeze cu ei (694, 1387, 1412). Administrarea intrauterină a acestor derivați face să apară menstruația la femei cu sarcină în primul stadiu, dar — la fel ca și în cazul PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ — acest efect pare a depinde mai curînd de proprietățile lor vasoconstrictoare și de contracția uterină pe care ei o induc (evident mai slabe decît acelea induse de $PGF_{2\alpha}$ și PGE_2) (362) decît de acțiunea lor asupra celulelor luteale.

Menstruația

Cu toate că numeroși cercetători (283, 1093, 1162, 1839) susțin punctul de vedere potrivit căruia $PGF_{2\alpha}$ eliberată în mod normal din uter la sfîrșitul ciclului estral poate fi factorul responsabil pentru inducerea regresiunii luteale, prostaglandinele uterine nu par a juca un rol luteolitic (cel puțin un rol demonstrat fără echivoc și cel puțin la femeie și unele primate). Totuși, este interesant de reamintit că atît miometrul, cît și endometrul produc PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ în cantități considerabile. Nivelurile lor în aceste țesuturi sînt scăzute la începutul fazei proliferative a endometrului și ating maximum abia puțin înaintea declanșării menstruației. Acest comportament este evident, în special, în cazul $PGF_{2\alpha}$ (447, 1561). Potrivit unor observații efectuate pe maimuță, producția uterină de prostaglandine poate fi stimulată prin administrare de hormon estrogen (430). Cînd nivelurile de hormon estrogen și progesteron sînt corelate cu nivelurile prostaglandinelor din seria F, devin evidente anumite tendințe în relațiile dintre acești compuși. Astfel, cea mai scăzută concentrație de estradiol se observă în cursul menstruației, perioadă în care concentrația de progesteron este relativ mare, iar cea de prostaglandine din seria F este mică. Apoi, concentrația progesteronului începe să scadă, iar aceea a estradiolului începe să crească. Este posibil ca în această fază a ciclului estral PGE_2 și progesteronul să acționeze sinergic asupra prostaglandinelor din seria F, dat fiind că, deși nivelul progesteronului este în declin, el este încă suficient de mare și are, probabil, un efect important, din moment ce se menține ridicat timp de mai multe zile (1509). Cînd nivelul PGE_2 atinge apogeul, nivelul prostaglandinelor din seria F este încă înalt. Totuși, cînd nivelul PGE_2 scade, iar nivelul progesteronului este la apogeu, nivelul prostaglandinelor din seria F prezintă o scădere importantă. Astfel, în corelarea modificărilor secreției uterine (și, probabil, ovariene) de prostaglandine cu modificările secreției ovariene de hormoni steroizi, durata efectelor pare a fi cel puțin la fel de importantă ca și prezența altor hormoni. Cu alte cuvinte, deși progesteronul și estradiolul pot să stimuleze, fiecare în parte, producția de prostaglandine din uter la femele normale și femele ovariectomizate (285, 1094), combinația dintre acești doi

hormoni este mult mai eficientă (1509). În prezent, se consideră că prostaglandinele endometriale pot declanşa menstruaţia printr-o acţiune directă, cu atît mai mult cu cît au fost descrişi în miometru receptori specifici pentru prostaglandine la femei, precum şi la femele din numeroase specii de mamifere (1785). Capacitatea acestora de a fixa prostaglandinele pare a fi dependentă de concentraţiile steroizilor ovarieni în miometru; hormonul estrogen diminuă capacitatea lor de fixare a prostaglandinelor, în timp ce progesteronul o amplifică. Despre răspunsul uterului negestant de femeie la introducerea de prostaglandine în cavitatea uterină există numeroase relatări (1080, 1142, 1699). În general, capacitatea miometrului de a fi stimulat de prostaglandine este dependentă de ciclul estral, el prezentînd un minim de reactivitate în momentul ovulaţiei (şi, mai mult, modificîndu-şi chiar tipul de răspuns în anumite momente ale acestuia). De exemplu, s-a constatat că în cursul ovulaţiei, PGE_2 poate să producă relaxarea şi nu contracţia uterină (1080). Cu toate că determinări ale concentraţiilor de prostaglandine, în special $PGF_{2\alpha}$, efectuate în plasma sanguină (1535, 1826), lichidul menstrual şi endometru (447, 661, 1365), nu au evidenţiat diferenţe semnificative între femei cu ciclu menstrual normal şi femei dismenoreice, se crede că dismenoreea consecutivă unei producţii crescute de progesteron se poate asocia cu o producţie mărită de $PGF_{2\alpha}$ în miometru (1365). În aceste cazuri, $PGF_{2\alpha}$ pare a participa, cu rol cauzal, la producerea tulburărilor dismenoreice care constituie tabloul clinic, fapt demonstrat într-o anumită măsură de amendarea acestora prin tratament cu inhibitori ai sintezei prostaglandinelor (1526).

Fecundaţia

Deşi în lichidul spermatic al bărbaţilor sterili s-au găsit cantităţi foarte reduse de prostaglandine (274), nu se poate preciza încă dacă ele joacă sau nu un rol esenţial în fertilitatea masculină. Este însă de presupus că prostaglandinele joacă, totuşi, un astfel de rol, de vreme ce lichidul seminal constituie una dintre sursele cele mai bogate de prostaglandine din organismul bărbatului şi organismele masculilor din numeroase alte specii de mamifere (161). Pînă

astăzi, nu a fost posibil să se demonstreze că prostaglandinele au acţiune semnificativă asupra mobilităţii şi duratei de viaţă a spermatozoizilor. Este posibil ca acţiunea lor asupra acestora să înceapă a se desfăşura abia după pătrunderea spermei în vagin, şi anume ca această acţiune să se exercite asupra capacităţii lor de a fecunda ovulul. În acest caz, efectul prostaglandinelor s-ar adăuga efectelor cu caracter local ale altor hormoni tisulari, ale căror acţiuni ele le-ar putea prelungi (1080). Această acţiune ar putea avea la bază efectul prostaglandinelor asupra activităţii contractile a miometrului şi facilitarea penetraţiei spermatozoizilor prin dopul mucos al *cervix*-ului uterin. Experienţe *in vitro* au arătat că sub acţiunea $PGF_{2\alpha}$ are loc o creştere a penetraţiei spermatozoizilor în mucusul secreţiei cervicale uterine (498). Mai mult, în secreţia mucoasă cervicală au fost descoperite prostaglandine (1561), dar rămîne să fie stabilit dacă prostaglandinele din lichidul seminal joacă un rol determinant în traversarea dopului mucos cervical de către spermatozoizi (1080). Aşa cum s-a menţionat, nu numai $PGF_{2\alpha}$, ci şi PGE_2 au, în momentul ovulaţiei, o acţiune deosebită asupra uterului, provocînd o stare de relaxare a miometrului (1142, 1699), ceea ce ar putea favoriza migraţia spermatozoizilor în acest moment.

Un alt factor important în fecundaţie este transportul intratubar al ovulului. Se ştie că prostaglandinele pot influenţa motilitatea salpingelor (823), dar nu este stabilit încă dacă prostaglandinele din lichidul seminal au sau nu vreo contribuţie la acest proces. Faptul care împinge în echivoc, în cea mai mare măsură, această problemă este constatarea că la femeie există o însemnată producţie tubară de prostaglandine. Astfel, s-a observat că în porţiunea salpingeană istmică se sintetizează, mai ales, PGE_2, pe cînd în porţiunea salpingeană ampulară se sintetizează, mai ales, PGE_1 (1281, 1745). Sinteza tubară de prostaglandine pare a fi dependentă de nivelul hormonilor steroizi ovarieni, această presupunere derivînd din constatarea că la femei, imediat după naştere şi imediat după menstruaţie, nu mai pot fi evidenţiate prostaglandine în salpinge (1281, 1745). Acest fapt trebuie să fie corelat cu observaţia lui Coutinho şi Maia (381), conform căreia $PGF_{2\alpha}$ stimulează motilitatea salpingeană, în timp ce PGE_2 o inhibă. După ce fecundaţia a avut loc, se instalează o stare de relativă linişte în regiunea tubară ampulară,

pe cînd istmul salpingean se contractă și rămîne contractat (1530), realizîndu-se astfel o retenție tubară a oului pentru un anumit timp. Prostaglandinele sînt incriminate în acest proces (1080). Pentru a facilita înțelegerea acestei implicații a prostaglandinelor, este interesant de semnalat că ele nu influențează în mod similar diversele elemente musculare constitutive din diversele regiuni ale aparatului genital feminin și că acțiunea lor asupra acestor elemente este mult mai complexă decît se consideră a fi în general. De exemplu, experiențe *in vitro* efectuate pe diverse preparate musculare din oviduct de găină au arătat că $PGF_{2\alpha}$ induce contracția mușchiului longitudinal din vagin și istmul uterin, dar nu și a aceluia provenind din *infundibulum*, PGE_2 produce contracția mușchiului uterin longitudinal și circular, relaxarea mușchiului vaginal longitudinal și circular și contracția mușchiului circular istmic și infundibular (mușchiul longitudinal istmic și cel longitudinal infundibular nefiind influențați). Răspunsurile acestor mușchi la acțiunea PGE_2 sînt condiționate de concentrația ei: mușchiul uterin circular răspunde prin contracție la concentrații mici (6—20 ng/ml) și prin relaxare la concentrații mari (100—600 ng/ml) (1802, 1803). Aceste răspunsuri diferențiate ale musculaturii aparatului genital feminin la $PGF_{2\alpha}$ și PGE_2 pot să explice diferențele dintre specii în transportul ovulului fecundat sub acțiunea prostaglandinelor. De exemplu, s-a constatat că $PGF_{2\alpha}$ nu influențează transportul și implantarea ovulului fecundat la șobolancă și femela de hamster (939, 1001), dar accelerează transportul acestuia la iepuroaică (316). Nutting și Cummarata (1272) au observat, totuși, că un amestec de prostaglandine administrat la șobolance în primele 7 zile de gestație inhibă implantarea oului, iar Gutknecht și colab. (646) au constatat, de asemenea, că $PGF_{2\alpha}$ afectează gestația la șobolance în primele ei zile, fapt atribuit luteolizei și depresiunii secreției de progesteron în ovar cu scăderea consecutivă a nivelului lui în sîngele periferic [induse pe cale directă sau pe cale mediată, hipofizară (998)], precum și exagerării activității contractile a uterului și/sau salpingelor (217, 316, 394, 939, 1375). Aceste observații stau la baza indicației de utilizare a prostaglandinelor ca agenți contraceptivi (794, 950, 1609) și nu sînt puțini aceia care văd în prostaglandine mijlocul cel mai eficace pentru controlul populațiilor în viitor.

În ceea ce priveşte efectul direct al prostaglandinelor asupra embrionului în faza premergătoare implantării, el pare a ieşi din discuţie ca mecanism al acţiunii contraceptive a prostaglandinelor. Embrioni de şoarece în această fază, cultivaţi *in vitro* în prezenţa $PGF_{2\alpha}$ (în concentraţie de 5 ng—100 µg/ml), s-au dovedit a se dezvolta normal de la stadiile de 2 celule, 4 celule, 8 celule sau morulă la stadiul de blastocist. În acest stadiu, transferaţi din cultură în uterul unor femele în stare de pseudogestaţie, aceşti embrioni continuă să se dezvolte normal, ceea ce demonstrează că, cel puţin pînă la stadiul de blastocist, $PGF_{2\alpha}$ nu produce efecte teratogene (939).

Gestaţia

Rolul prostaglandinelor în gestaţie este de o complexitate ale cărei limite nu sînt în prezent nici măcar conturate în principiu. De aceea, o sistematizare a cunoştinţelor actuale în această problemă este, practic, imposibilă.

În sarcinile foarte recente, una dintre problemele cele mai mult dezbătute este aceea a influenţării de către prostaglandine a efectului sarcinii asupra procesului luteolitic, el însuşi un proces definit în mod confuz. Moor şi Rowson (1215, 1216, 1462), de exemplu, au constatat că, pentru ca sarcina să evolueze şi *corpus luteum* să se menţină, embrionul de oaie trebuie să se afle în uter în ziua a 12-a sau, cel mai tîrziu, în ziua a 13-a după fecundaţie şi sînt de părere că această „evoluţie luteotrofică" este rezultatul interferenţei unuia sau mai multor factori cu eliberarea luteolizinei. În ceea ce priveşte concentraţiile de $PGF_{2\alpha}$ în sîngele venos uteroovarian în cursul gestaţiei la oaie, datele de pînă acum sînt contradictorii. Unii cercetători (1248, 1346, 1347) nu au găsit diferenţe semnificative ale concentraţiilor ei în sîngele venos uterin între oile negestante şi oile gestante în zilele 13—15 postestrale. Totuşi, au fost semnalate şi variaţii ale concentraţiei acestei prostaglandine în sîngele venos uterin în acelaşi interval de timp (197, 1684), care permit să se presupună că prezenţa unui embrion de oaie în cavitatea uterină suprimă eliberarea de $PGF_{2\alpha}$ din uter începînd din cea de-a 12—13-a zi postestrală (1345). Pe de altă parte, s-a observat că la

oaia în gestaţie *corpus luteum* este refractar la acţiunea prostaglandinelor exogene (825) şi că sîngele venos (efluent) al unui corn uterin gestant la acelaşi animal are efect luteotrofic la *corpus luteum* ipsilateral (1126). Aceste observaţii permit să se tragă concluzia că embrionul poate avea un rol dublu în menţinerea unui *corpus luteum* integru: pe de o parte, el inhibă luteolizina, iar pe de altă parte el elaborează un principiu luteotrofic (1345). Acest principiu activ secretat de embrion nu este cunoscut şi, de asemenea, rămîne a fi elucidat modul lui de acţiune. La şobolancă, Tuchmann-Duplessis şi Mercier-Parot (1707) au obţinut un efect abortiv cu $PGF_{2\alpha}$ în doze de 5—7,5 mg, dar chiar şi cu aceste doze foarte mari un procent însemnat (10—15%) de animale nu avortează. Aşa cum sugerează rezultatele a numeroase cercetări experimentale (113, 133, 647, 999, 1287), dintre toate posibilităţile patogenice ridicate de acest efect (modificări vasculare la locul de implantare, modificări circulatorii ovariene, efect ocitocic, dezechilibru al funcţiei gonadotrope, efect luteolitic), ultima posibilitate, adică efectul luteolitic, pare a avea la şobolancă, la fel ca şi la femeie, ponderea cea mai mare în provocarea avortului.

Studii clinice ale lui Csapo şi colab. (391), efectuate la femei cu sarcină în primul trimestru cu scopul de a lămuri mecanismul prin care prostaglandinele provoacă avortul, conduc către o concluzie similară. Ei au arătat că uterul uman în prima fază a gestaţiei nu este un organ muscular „inert", dar este refractar la acţiunea unor agenţi stimulanţi [de exemplu, oxitocină (250 mU) sau $PGF_{2\alpha}$ (100 µg), în doză unică intravenoasă]. Această stare refractară este însă „convertibilă" într-o stare de „reactivitate" şi acest lucru a fost obţinut prin lutectomie, care realizează o privaţiune de progesteron endogen şi modifică astfel raportul prostaglandine/progesteron din miometru. [Este de reamintit că progesteronul suprimă activitatea şi reactivitatea miometrului în cursul gestaţiei.] Conversiunea reacţională a uterului gestant are loc atunci cînd nivelul progesteronului scade la aproximativ 2 ng/ml (341). Mecanismul acţiunii abortive a prostaglandinelor poate fi explicat prin modificarea acestui raport în acelaşi sens în care îl modifică şi lutectomia. Prostaglandinele sînt însă considerate a fi mult mai active decît lutectomia în producerea conversiunii reacţionale a uterului, pentru



că, în timp ce lutectomia afectează doar steroidogeneza luteală, prostaglandinele suprimă deopotrivă funcția endocrină a placentei și funcția endocrină a celulelor luteale prin provocarea unei ischemii uteroovariene, care reduce suportul endocrin fetoplacentar și, în același timp, reduce suportul luteotrofic al celulelor luteale reprezentat de activitatea embrionară (393, 419). Investigații efectuate asupra unora dintre *marker*-ii biochimici ai funcției luteale, și anume dehidrogenaza Δ^5-3β-hidroxisteroidică și dehidrogenaza 20α-hidroxisteroidică, prezente la diverse specii de mamifere [șobolan (1005, 1396, 1825), hamster (212), iepure (1648, 1650, 1825), oaie (426), vacă (243) și om (1649)], la care nivelul activității lor exprimă foarte corect variațiile steroidogenezei ovariene, au arătat că $PGF_{2\alpha}$ stimulează de peste 100 ori activitatea dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice în *corpora lutea* ale șobolancelor gestante (1651). Această enzimă este responsabilă de conversiunea progesteronului într-un derivat 20α-hidroxilat, și anume 20α-hidroxipregn-4-en-3-on, care este un steroid progestațional aproape inert sau, mai corect, cu o foarte slabă activitate biologică (1824). Astfel se explică faptul că după administrare intramusculară de $PGF_{2\alpha}$ la șobolance gestante are loc o scădere masivă a conținutului de progesteron al ovarului (1353) și al plasmei sanguine periferice (1651). La șobolance tratate cu $PGF_{2\alpha}$ în zilele 8 și 9 ale gestației, ovoimplantul este resorbit în ziua a 10-a, fapt pe care îl previne administrarea de progesteron, dar nu-l previne administrarea de hormon estrogen. Progesteronul exogen protejează șobolancele gestante față de acțiunea abortivă a $PGF_{2\alpha}$, dar în ciuda menținerii sarcinii dehidrogenaza 20α-hidroxisteroidică apare în *corpus luteum*, marcînd luteoliza. Efectul $PGF_{2\alpha}$ asupra acestei dehidrogenaze poate fi inhibat prin administrare concomitentă de actinomicină D și puromicină. PGE_2 este mai puțin eficace decît $PGF_{2\alpha}$ în influențarea activității dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice, iar PGE_1 nu are un efect asupra ei.

Aceste observații sînt concordante cu observații prezentate anterior în a arăta că întreruperea sarcinii de către $PGF_{2\alpha}$ se datorește insuficienței luteinice, care este, cel puțin parțial, rezultatul catabolismului luteinic crescut al progesteronului. Mai mult, trebuie notat că stimularea activității enzimei responsabile de acest proces catabolic nu pare a fi consecința degenerării implantului embrionar.



În acest context, trebuie menționat, de asemenea, că prolactina inhibă activitatea dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice în *corpus luteum* de șobolancă, în timp ce LH și coriogonadotrofina o stimulează (82, 986, 1005, 1651, 1825). Dacă $PGF_{2\alpha}$ ar acționa asupra acestei dehidrogenaze prin intermediul acestor hormoni hipofizari (adică prin inhibiția secreției și acțiunii prolactinei și, respectiv, prin stimularea secreției și acțiunii LH), ar însemna ca $PGF_{2\alpha}$ să nu aibă nici un efect asupra ei la animalele hipofizectomizate, ceea ce nu se întîmplă. Cînd se administrează LH sau coriogonadotrofină timp de două zile consecutive în prima perioadă de gestație la șobolance, nu se produce degenerarea implantului embrionar, iar activitatea dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice în *corpus luteum* nu este influențată. Doze similare ale acestor hormoni previn efectele $PGF_{2\alpha}$ asupra gestației în această perioadă. Aceste observații contravin unei ipoteze mai vechi a lui Labhsetwar (998), care susține că acțiunea prostaglandinelor asupra activității metabolice luteale se realizează prin intermediul stimulării secreției de LH. Este mai verosimil însă ca $PGF_{2\alpha}$ să acționeze asupra dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice prin intermediul inhibiției secreției și acțiunii prolactinei, așa cum sugerează constatarea că preparate de prolactină (avînd o contaminare minimă cu LH) permit menținerea sarcinii și inhibă activarea acestei dehidrogenaze la șobolance în gestație incipientă tratate cu $PGF_{2\alpha}$ (1651). Această constatare se conjugă foarte bine cu observația potrivit căreia $PGF_{2\alpha}$ antagonizează acțiunea prolactinei asupra enzimelor responsabile de sinteza și hidroliza colesterolului esterificat din *corpus luteum* (130). Capacitatea LH și a coriogonadotrofinei de a bloca activarea dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice în *corpora lutea* la șobolance tratate cu $PGF_{2\alpha}$ în zilele 8 și 9 ale gestației (1651) sugerează, întradevăr, că această prostaglandină inhibă acțiunea LH, dar experiențe în care s-a folosit un antiser specific anti-LH au arătat că la șobolancele gestante dehidrogenaza 20α-hidroxisteroidică din *corpora lutea* nu este activată prin administrarea acestui ser, dacă gestația este protejată prin agenți progestaționali exogeni (1086), ceea ce înseamnă că LH nu are efect inhibitor asupra acestei enzime. Dat fiind că dehidrogenaza 20α-hidroxisteroidică este prezentă în *corpora lutea* la șobolance tratate cu $PGF_{2\alpha}$ în asociație cu progesteron, se poate spune, prin analogie, că $PGF_{2\alpha}$ nu

interferează nici secreţia şi nici acţiunea LH. Acesta din urmă, precum şi coriogonadotrofina, poate bloca acţiunea $PGF_{2\alpha}$ în cursul gestaţiei incipiente prin intermediul stimulării sintezei şi eliberării ovariene a unor prostaglandine cu o potenţă luteolitică mai mică (de exemplu, PGE_1 şi PGE_2), care ar putea intra în competiţie cu $PGF_{2\alpha}$ exogenă, deprimîndu-i efectele pe această cale (322, 984). Eliberarea de prostaglandine endogene sub acţiunea LH şi coriogonadotrofinei poate să explice, de asemenea, efectul stimulator al acestor hormoni hipofizari glicoproteici asupra dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice. Alternativa acestei interrelaţii este aceea că LH şi coriogonadotrofina exogene pot amplifica, într-o anumită măsură, acţiunea luteotrofică a prolactinei endogene (1651). Odată cu înaintarea gestaţiei în timp, *corpus luteum* de şobolancă devine mai susceptibil de a fi influenţat de $PGF_{2\alpha}$, aşa cum demonstrează faptul că gonadotrofinele exogene nu mai sînt capabile să producă reversiunea efectelor acestei prostaglandine, atunci cînd ea este administrată în zilele 14 şi 15 ale gestaţiei. Mai mult, *corpus luteum* la şobolanca gestantă s-a dovedit a fi mai sensibil în această perioadă la acţiunea coriogonadotrofinei. Şobolance tratate cu acest hormon în zilele 14 şi 15 de gestaţie prezintă o reducere a dimensiunilor şi greutăţii structurilor luteale (spre deosebire de ceea ce se întîmplă la şobolancele gestante cărora li se administrează acest hormon în zilele 8 şi 9) şi, de asemenea, prezintă un nivel de activitate a dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice mai mare decît acela evidenţiat în cursul tratamentului cu coriogonadotrofină la şobolance în gestaţie mai puţin avansată (1651).

Rolul prostaglandinelor endogene, fie de origine uterină, fie de origine ovariană, în activarea dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice în *corpus luteum* la animale în gestaţie la termen este relevat şi de rezultatele unor experienţe în care s-au folosit IM şi AAS. Administrarea de IM la şobolance în gestaţie foarte avansată produce întîrzierea parturiţiei (15, 323) şi blochează parţial creşterea activităţii acestei enzime. Deoarece s-a constatat că nivelul activităţii dehidrogenazei 20α-hidroxisteroidice în *corpus luteum* este ridicat la şobolance hipofizectomizate, se pare că secreţia de hormoni hipofizari nu constituie un factor major în activarea ei în cursul gestaţiei imediat înainte de termen (1651, 1825) şi, de asemenea, nu este de aşteptat

ca IM să blocheze, prin intermediul acţiunilor sale asupra hipotalamusului şi/sau hipofizei, activarea ei în ultima perioadă a gestaţiei. La şobolance în gestaţie la termen, nivelul progesteronului sanguin scade considerabil, pentru a permite desfăşurarea parturiţiei şi iniţierea lactaţiei. Totuşi, scăderea precipitată a nivelului progesteronului sanguin în gestaţia la termen are loc concomitent cu creşterea concentraţiilor plasmatice de LH şi prolactină (117, 1219), care sînt indispensabile parturiţiei, ovulaţiei *postpartum* şi lactaţiei. Dat fiind că $PGF_{2\alpha}$ are puternice acţiuni antigonadotrofinice la şobolancă (130, 261, 1651), prezenţa prostaglandinelor endogene în concentraţii ridicate în cursul gestaţiei apropiate de termen poate permite creşterea nivelurilor de LH şi prolactină fără a stimula *corpus luteum* de sarcină.

Pe de altă parte, s-a constatat că IM produce mortalitate şi resorbţie fetală în procente foarte mari la femele de şoarece în primele zile de gestaţie. Efectul maxim se obţine cu o doză de aproximativ 200 μg/zi în cea de-a doua zi de gestaţie, cînd toate ovulele fecundate se află încă în salpinge (1022). Dacă IM este administrat la aceste animale în zilele 3 şi 4 de gestaţie, efectul lui se produce numai la 80% şi, respectiv, 13,6% dintre ele (în loc de 100%, cum se întîmplă cînd este administrat în ziua a doua), ceea ce înseamnă că IM poate afecta transportul intratubar al ovulului fecundat. Această observaţie este mai bine înţeleasă dacă se corelează cu constatarea că o singură injecţie subcutanată de IM (200 μg) la femele de şoarece provoacă scăderea conţinutului uterin de prostaglandine din seriile E şi F pentru o durată de 24—48 ore şi cu constatarea că progesteronul, PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ pot preveni perturbaţia gestaţiei induse de IM, efectele optime obţinîndu-se cu 0,75—1,00 mg/zi pentru progesteron şi 50 μg/zi pentru prostaglandine (separat sau însumat) (1022).

Este interesant de semnalat că a fost observată prelungirea gestaţiei şi la femei cu sarcină avansată supuse unui tratament cu AAS pentru fenomene patologice artritice (782). Este posibil ca prelungirea gestaţiei printr-un astfel de tratament să aibă şi un punct de plecare mai precoce, şi anume chiar în perioada preimplantării embrionare, pentru că la şobolance gestante cărora li se administrează *per os* salicilat de sodiu se poate observa, de regulă, că desfăşurarea reacţiei celulare deciduale este mult redusă în

ziua a 7-a de gestație (ziua 0 fiind ziua introducerii spermei în vagin) (781). [În acest context, trebuie menționată o analogie interesantă, făcută de Horan (782), care, plecînd de la observația că creșterea permeabilității capilare la albastru Evans, caracteristică primelor ore după implantarea oului (1395), este suprimată de salicilatul de sodiu (781), consideră că reacția celulară deciduală față de blastocistul „invadant" seamănă foarte bine cu o reacție inflamatorie acută care se poate produce în orice altă parte a organismului.]

Placenta

Un capitol interesant al dezvoltării embrionare și fetale este constituit de participarea prostaglandinelor la procesele placentare. În acest sens, trebuie menționate, în primul rînd, cercetările lui Elzayat și Stylos (489) privind efectele anticorpilor circulanți antiprostaglandinici asupra reproducerii la iepure cu referire specială la dezvoltarea placentei în această circumstanță. Aceste cercetări au arătat că anticorpii circulanți antiprostaglandinici nu au nici o acțiune asupra ovogenezei, fecundației și implantării oului (termenul de nidație are, sub aspect biologic, o semnificație mai puțin adecvată procesului pe care ar vrea să-l desemneze, pentru că, sub acest aspect, embrionul și, respectiv, fătul nu constituie altceva decît o grefă imunologic acceptată; de aceea considerăm că termenul de implantare este mai apt pentru a desemna acest proces). Totuși, acești anticorpi s-au dovedit a avea o acțiune tardivă asupra embrionului, dat fiind că la iepuroaicele imunizate anti-$PGF_{2\alpha}$ se produc de regulă avorturi în cea de-a 24-a zi a gestației, iar la iepuroaicele imunizate anti-PGE_2 se produc morți subite, fără nici un semn premonitor de avort. Investigații morfologice efectuate la aceste animale au evidențiat, pe de o parte, o subdezvoltare a placentei cu o stare congestivă, hemoragică, iar pe de altă parte leziuni tipice de degenerare grăsoasă a ficatului. Față de aceste constatări, este logic să se presupună că anticorpii circulanți antiprostaglandinici produc perturbații ale dezvoltării embrionare prin alterațiile primare pe care ei le provoacă în dezvoltarea placentei. Efectele prostaglandinelor asupra placentei au fost investigate și cu ajutorul unor măsurători

ale secreției de progesteron în cazurile de întrerupere a gestației (287, 691, 927, 1046, 1191, 1607). Rezultatele obținute nu permit însă o concluzie clară, dat fiind că în aceste cazuri au fost înregistrate fie lipsa de modificare, fie creșterea, fie scăderea nivelului sanguin de progesteron. Este însă de semnalat că în ultima circumstanță s-a observat o reducere importantă a funcțiilor placentare, asociată cu o compresie a placentei produsă de o masivă contracție uterină. Cercetări *in vitro* ale funcțiilor placentare după administrare de prostaglandine au evidențiat o creștere a conținutului de AMPc în placenta umană (1080). Referitor la producția hormonală a placentei (20), trebuie spus că prostaglandinele au un efect stimulant asupra „aromatizării" moleculelor de testosteron, ceea ce conduce la creșterea producției de hormon estrogen. Biosinteza de progesteron în placenta umană *in vitro* nu este stimulată de prostaglandine (126). Acest fapt trebuie corelat cu observația că placenta (și anume partea ei deciduală) produce prostaglandine în cantități relativ mari atunci cînd sarcina se află aproape de termen (927) și cu observația că ea dispune de un puternic sistem enzimatic de degradare a prostaglandinelor (298, 926). Așa cum au arătat rezultatele unor expreiențe efectuate pe șobolance gestante privind degradarea PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ în placentă, intensitatea acestui proces depinde de stadiul sarcinii: în stadiul precoce și stadiul tardiv, metabolizarea placentară a acestor prostaglandine este mai activă decît în stadiul intermediar (298). Studii asupra degradării $PGF_{2\alpha}$ în placenta umană au oferit posibilitatea de a constata că în perioada dintre cea de-a 7-a și cea de-a 16-a săptămînă a gestației degradarea acesteia este mai intensă în placentă și membranele embrionare decît în miometru (926), ceea ce justifică presupunerea că acest sistem enzimatic joacă un rol fiziologic în cursul gestației (el contribuie, probabil la „menținerea" sarcinii). Capacitatea placentei de a inactiva prostaglandinele este corelată de unii cercetători (1626) cu efectele lor vasoactive atît asupra părții materne, cît și asupra părții fetale a placentei. Se consideră că prostaglandinele au un rol specific în reglarea irigației sanguine a placentei. În legătură cu implicațiile prostaglandinelor în funcția placentară este, de asemenea, de notat că degenerarea celulelor deciduale și „fragilizarea" lizozomilor acestora, evidențiate la sfîrșitul gestației, duc la creșterea sintezei de

prostaglandine și, prin intermediul lor, la declanșarea travaliului uterin (642). Cum în faza premenstruală și în cursul menstruației au loc modificări similare, s-ar putea face o analogie între travaliul uterin și menstruație: travaliul uterin ar fi, din acest punct de vedere, o „menstruație întîrziată" (642).

Fătul

Prostaglandinele au fost detectate în circulația sanguină fetoplacentară și este foarte interesant de notat că în sîngele fetoplacentar concentrațiile unora dintre ele sînt mai mari decît concentrațiile respective în plasma și serul sanguin materne (57, 307, 387) și că la nou-născuții spontan concentrațiile prostaglandinelor din seria F din plasma și serul lor sanguin sînt mai mari decît la nou-născuții prin operație cezariană, adică fără travaliu uterin. (Nu s-a putut evidenția însă nici o deosebire între concentrațiile lor în sîngele din vena și artera ombilicale la oaie.) Proveniența acestor prostaglandine nu este sigură: este posibil ca originea lor să se afle în înseși arterele și venele ombilicale, deoarece în pereții lor au fost depistate cantități mari de prostaglandine (903, 1715). Funcțional, acestor prostaglandine li s-ar putea atribui un rol de control al irigației fetale și placentare. În experiențe pe oaie, s-a constatat că $PGF_{2\alpha}$ exogenă mărește atît presiunea sanguină în sistemul arterial fetal, cît și debitul sanguin ombilical. Dimpotrivă, PGE_2 reduce irigația sanguină fetală, ca urmare a unei vasoconstricții puternice a patului vascular fetoplacentar (1263). În legătură cu acțiunea prostaglandinelor asupra vaselor saguine fetale și ombilicale, s-a semnalat că reactivitatea vaselor ombilicale la unele prostaglandine este determinată, într-o anumită măsură, de pO_2 din sînge. Astfel, la o pO_2 joasă $PGF_{2\alpha}$ s-a dovedit a produce dilatația venei ombilicale, în timp ce la o pO_2 înaltă ea s-a dovedit a produce constricția acesteia. La administrări repetate de $PGF_{2\alpha}$, după trecerea unui anumit timp, se produce, de asemenea, vasoconstricție la o pO_2 scăzută (1620). Aceste observații sugerează că prostaglandinele endogene ar putea avea un rol în reglarea circulației sanguine fetale și în inițierea parturiției. Sub acest ultim aspect, sînt de discutat anumite relații, posibile, între prostaglandinele fe-

tale și hormonii corticosuprarenalieni fetali. Maturația axului hipotalamohipofizocorticosuprarenalian al fătului a fost incriminată în inducerea parturiției la numeroase specii de mamifere (308, 1063), dar factorii determinanți și limitativi ai acestui proces nu au fost identificați. La oaie, a fost observată o creștere importantă a concentrației de cortizol din plasma fetală înainte de parturiție (115, 1244), care — în mod surprinzător — nu s-a dovedit a fi precedată de creșterea concentrației plasmatice de ACTH (1425), fapt interpretat ca o consecință a „maturației reactivității" corticosuprarenalei la ACTH (116, 1107), ceea ce ar putea să însemne o creștere a sensibilității la ACTH a enzimelor corticosuprarenaliene implicate în sinteza de cortizol (53). PGE_2, care este prezentă în plasma fătului de oaie și ale cărei concentrații sanguine fetale cresc în ultima fază a vieții intrauterine (305), pare a fi responsabilă de creșterea nivelului plasmatic al corticosteroizilor în plasma fetală în această fază, cel puțin în cazul fătului de oaie (1091), pentru că injectată prin cateter în circulația fetală între cea de-a 109-a și 120-a zi de gestație, în concentrații care sînt ineficiente asupra altor parametri, ea s-a dovedit a provoca o creștere rapidă a concentrației fetale de cortizol [cortizolul este hormonul corticosteroid major produs *in vivo* la fătul de oaie (1688)]. Este interesant că $PGF_{2\alpha}$ s-a dovedit a nu modifica nivelul plasmatic de corticosteroizi la fătul ovin (1091). Creșterea concentrației de cortizol în plasma fetală nu a putut fi atribuită nici în acest caz unei hipersecreții de ACTH. Mai mult, ea nu poate fi atribuită nici transferului de cortizol matern la făt, pentru că la oaie acest transfer este minim chiar și în condiția în care nivelul cortizolului în plasma maternă este foarte ridicat (116) și pentru că PGE_2 reduce în mod considerabil debitul sanguin ombilical (1263) și, în consecință, nu poate favoriza transferul de cortizol din sîngele matern în sîngele fetal. În sfîrșit, un alt fapt care pledează împotriva eventualității ca creșterea concentrației de cortizol induse de PGE_2 în sîngele fetal la ovine să fie mediată de ACTH este observația că în alte experiențe s-a constatat că prostaglandinele din seria E pot avea asupra corticosuprarenalei fetale doar un efect de potențare a acțiunilor hormonilor trofici, nicidecum o acțiune de stimulare a eliberării și formării acestora din urmă (305). Mai curînd, PGE_2 exercită o acțiune directă și specifică asupra corticosupra-

renalei fetale. Această supoziţie este concordantă şi cu constatarea că, încă din cea de-a 100—120 zi de gestaţie, corticosuprarenala fetală la ovine posedă sistemul enzimatic necesar pentru sinteza de cortizol, în ciuda faptului că în această perioadă ea manifestă o totală insensibilitate faţă de ACTH (418). S-ar putea afirma că insensibilitatea corticosuprarenalei fetale faţă de ACTH pe durata unei bune părţi a gestaţiei este determinată de o producţie neadecvată de prostaglandine din seria E în faza iniţială şi faza intermediară a gestaţiei (1091). În acest context, trebuie menţionat că în cursul vieţii intrauterine maturaţia corticosuprarenalei pare a preceda pe aceea a hipofizei. Experienţe *in vitro* sînt însă categorice în a demonstra că prostaglandinele sînt implicate în steroidogeneza indusă de ACTH în celulele corticosuprarenaliene provenind de la animale adulte (228, 418, 1263). Este de notat, de asemenea, că, deşi scăderea nivelului de prostaglandine endogene este incriminată în efectul teratogenic al inhibitorilor sintezei prostaglandinice, prostaglandinele înseşi, atunci cînd sînt în exces, sînt suspicionate pentru un astfel de efect, dar datele experimentale şi observaţiile clinice de pînă acum sînt contradictorii. Astfel, în vreme ce Fuchs (560) raportează că PGE_1, PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ nu sînt capabile să producă travaliul uterin la şobolance în gestaţie la termen sau aproape de termen, iar Persaud (1341) demonstrează că PGE_2 nu are efect teratogenic la şobolance nici chiar în cea de-a 20-a zi a gestaţiei, Zerobin şi colab. (1855) semnalează efectul abortiv al PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ la bovine, iar alte cercetări (456, 574, 896, 897) pun în mod insistent în discuţie acţiunea antifertilă şi abortivă a unor prostaglandine la femeie.

Lichidul amniotic

Atît în cursul travaliului uterin spontan, cît şi în cursul travaliului uterin provocat au fost detectate PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ în lichidul amniotic (759, 900). Nivelul lor în acest lichid s-a dovedit a creşte proporţional cu evoluţia dilataţiei colului uterin (924, 925, 1478). Aşadar, prostaglandinele din lichidul amniotic se comportă în cursul parturiţiei la fel cum se comportă prostaglandinele din sîngele matern şi metaboliţii lor din sîngele şi urina materne în această

circumstanţă (616, 671, 1537). Oricum, proprietatea farmacologică a unor prostaglandine de a induce travaliul uterin în faza terminală a gestaţiei şi-a găsit deja utilizare clinică în asistenţa la naştere şi în avortul terapeutic în faze mai mult sau mai puţin avansate ale gestaţiei.

Sîngele matern

Sîngele matern a făcut obiectul unor foarte ample investigaţii, al căror scop a fost, în primul rînd, acela de a se aduce dovada unei participări fiziologice a lor la inducerea travaliului uterin. Astfel, s-a demonstrat că, în această circumstanţă, în sîngele matern se află cantităţi crescute de $PGF_{2\alpha}$ şi PGE_2 (282, 307, 332, 744, 749, 892, 903), cele mai mari valori înregistrîndu-se în intervalul de 15—45 secunde după apogeul contracţiilor uterine (1537). De aceea se presupune că prostaglandinele sînt eliberate în sîngele circulant matern abia după începutul travaliului uterin. Este posibil ca originea acestor prostaglandine să se afle în biosinteza lor în miometru pe durata activităţii lui contractile, cu atît mai mult cu cît în experienţe *in vitro* s-a observat că deformaţia mecanică a miometrului (realizată prin întindere) duce la eliberarea de prostaglandine (954, 1391). Se ştie că, chiar făcînd abstracţie de diversitatea metodelor de determinare cantitativă a prostaglandinelor (şi de erorile lor), valorile concentraţiilor prostaglandinelor în sînge nu sînt suficient de reprezentative pentru ritmul sintezei şi degradării lor. În consecinţă, informaţii mai precise asupra participării prostaglandinelor în desfăşurarea gestaţiei au putut fi obţinute prin investigarea metaboliţilor lor. Astfel, cetodihidro-$PGF_{2\alpha}$ [care este unul dintre cataboliţii principali ai $PGF_{2\alpha}$ aflaţi în plasma sanguină, care are un timp de înjumătăţire considerabil mai lung decît acela al $PGF_{2\alpha}$ şi, pe lîngă acestea, nu se poate forma în cursul prelevării probelor de sînge (616)], s-a dovedit a prezenta concentraţii de 10—30 ori mai mari în sîngele matern în cursul travaliului uterin în comparaţie cu concentraţiile ei sanguine din cursul ultimelor săptămîni ale sarcinii (616). La o oră după naştere numai, concentraţia cetodihidro-$PGF_{2\alpha}$ scade brusc la cifre normale. Între concentraţia sanguină a acestui metabolit prostaglandinic şi stadiul dilataţiei colului uterin există o strînsă relaţie:

pe măsură ce colul uterin se dilată, concentrația sa sanguină crește (616, 1080). În ultimele luni de gestație, au fost, de asemenea, evidențiate la femeie, concentrații urinare crescute ale unui alt metabolit al prostaglandinelor din seria F, și anume acidul 5α, 7α-dihidroxi-11-cetotetranor-prostanoic (671).

În ultima vreme, se cercetează cu insistență influențele endocrine asupra producției de prostaglandine în cursul gestației, atît la mamă, cît și la făt. În ceea ce privește fătul, unele aspecte ale acestor influențe au fost prezentate mai înainte. Cu această ocazie, semnalăm faptul că administrarea de hormon estrogen la animale gestante s-a dovedit a provoca creșterea concentrațiilor de $PGF_{2\alpha}$ în sîngele venos uterin, miometru și partea maternă a placentei (1063). Se consideră că hormonul estrogen fetoplacentar, a cărui biosinteză crește progresiv în cursul gestației, induce activarea producerii și eliberării de $PGF_{2\alpha}$ în placenta maternă și, implicit, în miometru, ceea ce are ca efect hipersensibilizarea acestuia la acțiunea oxitocinei (1063, 1080). Trebuie menționat însă că la femei însărcinate administrarea de hormon estrogen nu influențează nivelul prostaglandinelor din seria F în sîngele matern (1021).

Parturiția

Astăzi există numeroase observații privitoare la concentrațiile plasmatice *prepartum* ale progesteronului, hormonului estrogen și cortizolului. Astfel, la bovine în această perioadă a gestației se produce un declin al nivelului plasmatic al progesteronului (441, 1382, 1442, 1611, 1666), o ascensiune importantă a nivelului plasmatic al hormonului estrogen (440, 483, 1443, 1447) și o ridicare mai mică a nivelului plasmatic al cortizolului (767, 1582). Asupra creșterii *prepartum* a nivelului plasmatic al progesteronului există, sub aspect cantitativ, unele divergențe (7, 767, 817, 1603), care fac ca importanța lui ca stimul al parturiției să fie controversată (362). De asemenea, au fost investigate conținuturile fetale ale 17β-estradiolului, estronului (1344) și corticosteroizilor (362) în zilele premergătoare parturiției, dar n-au putut fi făcute corelații certe între modificările acestora și modificările *prepartum* mai sus menționate ale nivelurilor hormonale

din sîngele matern. Prin urmare, gestaţia la bovine poate fi întreruptă *prepartum* prin administrare de hormon estrogen, hormoni corticosteroizi sau combinaţii între ei, ceea ce s-a şi obţinut în condiţii experimentale (817, 842, 844). În aceste cazuri, feţii se nasc vii, dar placenta este reţinută în cavitatea uterină aproape totdeauna. Luteoliza este socotită a fi cauza primară a întreruperii gestaţiei prin administrarea acestor hormoni (842). Prostaglandinele au acelaşi efect la bovine (gestaţia este întreruptă la aproximativ trei zile de la administrarea lor), iar mecanismul de producere al întreruperii gestaţiei pare a fi acelaşi (1855). Concentraţia progesteronului în plasma sanguină maternă scade în 12—24 ore după administrarea prostaglandinelor la bovine gestante, revenind la nivelul preestral (1023, 1066, 1092, 1463, 1855). Efecte luteolitice la bovine gestante şi negestante au fost raportate pentru $PGF_{2\alpha}$ şi unii derivaţi ai săi (1023, 1855) şi pentru PGE_2 (1855). Din acest punct de vedere, PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ par a fi echipotente (1855). Parturiţiile induse de prostaglandine şi hormoni corticosteroizi la vaci şi femei sînt similare în privinţa timpului de „latenţă" şi a efectului asupra glandei mamare, dar se deosebesc între ele în privinţa semnelor clinice ale parturiţiei (122, 1855). Astfel, în ambele cazuri lactaţia este stimulată de parturiţia provocată cu $PGF_{2\alpha}$ în cel de-al doilea trimestru al sarcinii şi, calitativ, nu există nici o diferenţă între secreţia lactată care apare în aceste circumstanţe şi aceea care se produce după o sarcină la termen (1571, 1855). Acest fapt a fost observat şi în cazul inducerii parturiţiei cu hormoni corticosteroizi la bovine şi alte mamifere domestice (842). Nici aceşti hormoni, nici prostaglandinele nu sînt în stare să provoace parturiţia fără retenţie de placentă, care lipseşte doar în unele cazuri în care sarcina este foarte înaintată (842, 844).

Mai semnificative decît variaţiile concentraţiilor acestor hormoni în sîngele matern în iniţierea parturiţiei par a fi variaţiile concentraţiilor lor în sîngele fetal. Astfel, la fătul ovin s-a observat *prepartum* o creştere remarcabilă a concentraţiilor sanguine de corticosteroizi (1107, 1191). Creşteri similare ale concentraţiilor sanguine ale acestor hormoni au fost evidenţiate la fătul bovin (817). Pentru a sublinia şi mai mult importanţa modificărilor hormonale fetale de mai sus, este de notat că în cazurile în care feţii bovini prezintă defecte congenitale corticosuprarenaliene sau hipo-

fizare, gestația este totdeauna prelungită (769, 929). După stimularea corticosuprarenalei fetale, parturiția are loc în următoarele 7 zile atît la bovine (362, 1813), cît și la ovine și caprine (400, 1191). Prin perfuzie continuă cu *dexamethasone* (3,3 mg/zi) la fetuși ovini și fetuși bovini parturiția poate fi declanșată în 48—82 ore (818, 1107), iar creșterea nivelului de hormon estrogen și scăderea nivelului de progesteron în sîngele matern observate în cursul parturiției normale se produc și în cazul parturiției induse cu *dexamethasone* (362, 503). Acestea sînt argumente pe care se bazează opinia că, atît la bovine, cît și la ovine, parturiția este inițiată prin activarea axului hipotalamohipofizocorticosuprarenalian fetal (817). Însă, potrivit altei opinii, rolul hormonilor corticosteroizi fetali în acest proces este echivoc, pentru că aceste constatări n-au putut fi reproduse de toți cercetătorii angajați în studierea acestei probleme (362). Oricum, 10—12 zile *prepartum* se poate stabili o strînsă corelație între creșterea nivelurilor de corticosteroizi în sîngele fetal și aceea a nivelurilor de hormoni estrogeni în sîngele matern (817), ceea ce confirmă sugestia degajată din experiențele cu *dexamethasone*, mai sus menționate, și din alte experiențe (483), și anume că creșterea activității corticosuprarenalei fetale stimulează producția de hormon estrogen în placentă. [Evaluarea nivelurilor de hormon estrogen din plasma venoasă uteroovariană în comparație cu acelea din plasma sanguină jugulară a arătat că creșterea *prepartum* a concentrației de hormon estrogen în sîngele matern este determinată în cea mai mare parte de secreția lui în placentă (362, 1344).] Această corelare poate exista chiar mai dinainte, pentru că atît nivelul corticosteroizilor din sîngele fetal, cît și nivelul hormonului estrogen din sîngele matern cresc începînd cu aproximativ 40 zile înainte de termenul gestației (1074, 1443, 1447). Absența vreunei modificări a nivelului hormonului estrogen, liber sau conjugat, în sîngele fetal înainte de acest moment sugerează că creșterea concentrațiilor hormonilor corticosteroizi în sîngele fetal poate stimula nu numai secreția placentară de hormon estrogen, ci și transferul lui în circulația maternă. Se consideră că scăderea progresivă a concentrației progesteronului în sîngele matern pînă la două zile *prepartum* se poate datora și unui efect direct al hormonului estrogen asupra structurilor luteale și nu numai activării catabolismului progesteronului

şi/sau interceptării de către $PGF_{2\alpha}$ a unei luteotrofine încă neidentificate [care ar acţiona în cursul gestaţiei (504)]. O problemă deocamdată fără soluţie, ridicată de observaţii experimentale efectuate la bovine, este aceea că în cursul declinului progresiv al nivelului de progesteron la animalele gestante, scăderea bruscă apărută în ultimele 36—48 ore *prepartum* precede creşterea concentraţiilor de prostaglandine din seria F în sîngele matern, în loc să-i urmeze (504). Spre deosebire de vacă, la oaie este mult mai evident faptul că factorul de control al parturiţiei este secreţia fetală de cortizol, care determină raportul dintre producţia maternă de hormon estrogen şi producţia maternă de progesteron şi culminează cu eliberarea masivă de $PGF_{2\alpha}$ (817). Deşi ovinele şi bovinele prezintă unele diferenţe în privinţa biosintezei şi metabolizării progesteronului în ultimul trimestru al gestaţiei, faptul că raportul hormon estrogen/progesteron creşte rapid în sîngele matern în ultimele 10 zile *prepartum* constituie un argument în sprijinul opiniei că producţia de $PGF_{2\alpha}$ la vacile gestante poate fi stimulată de creşterea acestui raport (504).

În sfîrşit, este interesant de reţinut că în cursul ultimelor 60 ore de gestaţie la oaie s-a observat o creştere progresivă a concentraţiei de NA în sîngele matern, care culminează în ultima zi a gestaţiei. Concentraţia NA în sîngele venos uterin fiind mai mică decît concentraţia ei în sîngele periferic, s-a dedus că în această fază ţesutul uterin ovin captează NA din circulaţie. De asemenea, în această fază are loc şi prima creştere a nivelului $PGF_{2\alpha}$ în plasma venoasă uterină, care s-a dovedit a fi precedată de creşterea concentraţiei în sîngele periferic matern în majoritatea cazurilor. În ultimele 12—48 ore de gestaţie concentraţiile NA în sîngele periferic matern şi a $PGF_{2\alpha}$ în sîngele venos uterin evoluează paralel, dar creşterea concentraţiei $PGF_{2\alpha}$ este mai rapidă decît aceea a concentraţiei NA (în cursul parturiţiei concentraţia $PGF_{2\alpha}$ în sîngele venos uterin la oaie ajunge de la 2,0—9,7 μg/ml, cît este în ziua a 9-a *prepartum*, la 13—14 μg/ml). Concentraţia plasmatică a estradiolului urmează o curbă similară aceleia a prostaglandinelor din sîngele venos uterin şi a NA din sîngele venos periferic. Pe măsură ce concentraţiile prostaglandinelor şi NA cresc, scade concentraţia progesteronului în sîngele venos uteroovarian (de la 40—60 ng/ml în ziua a 4-a *prepartum* la 20 ng/ml în ziua întîi *prepartum*). S-ar putea

spune, așadar, că nu este exclus ca NA să joace un rol important în inițierea modificărilor sintezei și eliberării prostaglandinelor și ale hormonilor steroizi ovarieni care au loc în cursul parturiției și generalizînd, s-ar putea spune că o sarcină începe și se sfîrșește printr-o „criză vegetativă" simpatică.

Un alt aspect al acestei probleme este constituit de acțiunea prostaglandinelor asupra activității contractile a miometrului. Dintre numeroșii agenți care stimulează activitatea contractilă a acestuia *in vivo* și *in vitro* (1466), numai oxitocina, $PGF_{2\alpha}$ și PGE_2 sînt considerate a juca un rol fiziologic în contracția uterului în cursul parturiției (14, 321, 323, 1588). Astăzi există unanimitate de opinii în privința existenței unor receptori uterini specifici pentru prostaglandine (1588, 1784), așa cum există în miometru receptori specifici pentru estradiol (1644, 1679), progesteron (1175, 1192, 1424) și oxitocină (1592) și așa cum există receptori pentru prostaglandine în alte țesuturi (983, 984, 1504, 1565). PGE_1 și PGE_2 nu se pot diferenția între ele pe baza capacității lor de a se fixa pe acești receptori și nu prezintă discordanțe între această capacitate și eficiența lor în stimularea activității contractile a uterului. Însă, în ceea ce privește $PGF_{2\alpha}$, acțiunea ei, relativ puternică, de a stimula contracția miometrului nu se corelează cu capacitatea ei de a se fixa pe receptorii uterini. Așa cum sugerează experiențe *in vitro* cu (^3H)-PGE_1 și (^3H)-$PGF_{2\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ are o capacitate de numai 2,5% de a se fixa pe receptorii uterini atunci cînd se află în competiție cu PGE_1 (1588), cu toate că ea este de cel puțin cinci ori mai activă decît PGE_1 în inducerea contracției uterului de șobolancă (801, 1656). Aceste observații par a-și găsi o explicație în aceea că PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ acționează prin mecanisme diferite asupra contractilității miometrului, cu atît mai mult cu cît s-a constatat că cea dintîi stimulează activitatea AC din acest țesut, în timp ce cea din urmă nu o influențează (700). Pe de altă parte, în neconcordanța mai mult sau mai puțin însemnată dintre fixarea prostaglandinelor de către miometru și capacitatea lor de a induce contracția acestuia ar putea fi incriminată existența unor receptori uterini diferențiați (cel puțin pentru prostaglandinele din seriile E și F) și o anumită stare refractară (condiționată, în special, de influențe hormonale) a acestor receptori, care ar fi responsabilă de fenomenele tahifilactice observate în cazul

acestor prostaglandine. De exemplu, la şobolancă miometrul adus *in vitro* în stare de tahifilaxie la PGE_1 răspunde normal la $PGF_{1\alpha}$ şi, invers, miometrul cu sensibilitate diminuată la $PGF_{1\alpha}$, ca urmare a expunerii repetate la acţiunea acestei prostaglandine, răspunde normal la PGE_1 (8). De asemenea, Wakeling şi colab. (1783) au raportat că uterul izolat de femelă de hamster captează (^3H)-PGE_1 în funcţie de ciclul estral, cea mai mare captare avînd loc în *proestrus*, iar cea mai mică în *diestrus*. Aceste observaţii sînt concordante cu unele constatări prilejuite de experienţe pe adipocite cu PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ şi PGA_1, care s-au dovedit a prezenta capacităţi de fixare pe aceste celule de 1, 0,6, 0,009 şi, respectiv, 0,012 (983). Complexul de fixare a prostaglandinelor în miometru are o natură predominant proteică şi, la fel ca şi în cazul altor ţesuturi [ficat (1565), rinichi (607), glandă suprarenală (1504), ovar (984), glandă tiroidă (454), ţesut adipos (268)], este localizat în membrana celulară, unde este stabilizat prin cuplare cu ligandul său. Scos din locul său intramembranic, acest complex devine instabil şi fixează prostaglandinele în mod ireversibil, aşa cum demonstrează experienţe *in vitro* (1784). Din aceste date se poate trage concluzia că în cursul parturiţiei, cînd au loc importante remanieri hormonale în sfera uteroovariană, se produc şi modificări în funcţia receptorilor uterini pentru prostaglandine.

Efecte asupra elementelor figurate sanguine

Eritrocitul

Morfologia, la fel ca şi compoziţia şi dinamica chimică a membranelor plasmatice ale celor mai multe celule, se află continuu sub acţiunea unui (unor) mecanism(e) de control. Un exemplu edificator în acest sens este constituit de eritrocit, ale cărui proprietăţi reologice (la valori hematocritice înalte) sînt influenţate de concentraţiile fiziologice de catecolamine şi prostaglandine (16, 994). Una dintre aceste proprietăţi ale membranei eritrocitare, influenţată în mod evident de aceşti compuşi cu activitate biologică înaltă, este flexibilitatea ei. Flexibilitatea membranei eritrocitului determină deformabilitatea lui (1416),

fapt foarte important pentru traversarea microvascularizației de către această celulă sanguină. Eritrocitul este una dintre celulele cu cea mai mare deformabilitate din organism, ceea ce face ca el să nu modifice prea mult rezistența hemodinamică în capilarele mici (839). Cum flexibilitatea membranei eritrocitului condiționează, într-o anumită măsură, morfologia lui, devin explicabile observațiile conform cărora concentrații joase de PGE_1 și PGE_2 pot regla morfologia eritrocitară, inducînd scăderea și, respectiv, creșterea volumului celulei (cu aproximativ 3%) (17). Acest punct de vedere nu este însă admis de unii cercetători (840, 1722). Totuși, spectre RMN ale unor AG marcați cu spin și fixați nespecific pe membrana eritrocitară evidențiază modificări ușoare, dar reproductibile, ale acestora în prezența unor concentrații joase de PGE_1 și PGE_2 ($10^{-10}-10^{-12}$ M, ceea ce înseamnă cîteva molecule pentru o celulă) (994) și, de asemenea, în prezența unor concentrații fiziologice de A și carbamilcolină (813). Concentrațiile *marker*-ului de spin și spectrele RMN corespunzătoare sugerează că modificările de structură membranică induse de catecolamine și carbamilcolină, ca și acelea produse de prostaglandine, constau mai curînd din modificări minime extinse la mari regiuni ale membranei decît din modificări intense limitate la mici regiuni ale acesteia. (Spectrele RMN măsoară flexibilitatea lanțurilor de AG marcați cu spin din structura bistratificată a membranei eritrocitare.) Este interesant că substanțe care cresc în mod evident flexibilitatea membranei celulare (cum este, de exemplu, PGE_1) cresc, de asemenea, flexibilitatea lanțurilor de AG și, invers, substanțe care scad flexibilitatea membranei celulare (cum sînt, de exemplu, PGE_2 și A) scad flexibilitatea lanțurilor de AG (994). Aceste observații au fost confirmate de cercetări efectuate pe fantome eritrocitare folosind dicroismul circular (metodă optică de investigație bazată pe diferențele de coeficient de extincție pentru două componente ale radiației circular polarizate) (1188). Cînd fantomele eritrocitare sînt încărcate cu AMPc sau GMPc se observă modificări ale spectrelor RMN, care depind în primul caz de concentrația de Mg^{2+} din interiorul fantomei eritrocitare, în timp ce în cel de-al doilea caz nu depind de acest parametru (993). Dependența spectrelor RMN de concentrația de Mg^{2+} se poate datora prezenței în membrana eritrocitară a unei kinaze proteinice sensibilă

la acest ion, care este activată de AMPc (586). Se ştie că această kinază proteinică este responsabilă de fosforilarea unei proteine membranice din eritrocitele umane, numită spectrină (586). Se consideră că modificările spectrelor RMN provin din modificările stării de fosforilare a proteinelor plasmalemei eritrocitare (de felul spectrinei) şi că există, cel puţin, două tipuri de enzime care controlează gradul fosforilării acestor proteine. Acestea sînt kinazele proteinice ATP-dependente şi Mg^{2+}-dependente, care fosforilează substraturile proteinice şi fosfatazele proteinice, care hidrolizează fosfoproteinele (1668). Experienţe efectuate pe eritrocite aviare au arătat că *L*-izoproterenolul (care este un agonist β-adrenergic) stimulează încorporarea (^{32}P) într-o proteină membranică analoagă spectrinei din eritrocitele umane (1467). AMPc extracelular s-a dovedit a mima acest efect (993). De asemenea, s-a constatat că A (agent β-adrenergic prin excelenţă) amplifică parametrii de ordonare a *marker*-ului de spin în eritrocitele umane (813). Este de notat că fosforilarea spectrinei reclamă un anumit raport ATP/AMPc. Astfel, la o concentraţie de ATP de 5 μM numai 2,5% din spectrină este fosforilată în absenţa AMPc, în timp ce în prezenţa acestuia în concentraţia de 1 μM este fosforilată 3,6% din spectrina eritrocitară (645, 993). La concentraţii mari ale ATP (66—100 μM) este fosforilat un număr apreciabil de molecule de spectrină (645, 1465), dar participarea AMPc la acest proces se reduce (645). Cum concentraţia fiziologică de ATP este de aproximativ 0,7—1,0 mM (187), este de presupus că *in vivo* majoritatea moleculelor de spectrină este fosforilată şi numai un număr mic dintre moleculele fosforilate de spectrină rezultă din intervenţia AMPc în acest proces. S-a estimat că în membrana eritrocitară există aproximativ $3{,}4 \cdot 10^5$ molecule de spectrină/celulă (502) şi că, de asemenea, ea conţine aproximativ $6 \cdot 10^3$ centri interni de fixare a AMPc/celulă (886, 1665), ceea ce permite să se aprecieze că moleculele de AMPc fixate pe aceşti centri reprezintă subunităţi membranice implicate în reglarea activităţii kinazei proteinice, raportul funcţional fiind de aproximativ 50 molecule spectrină/subunitate de reglare kinazică (993). Există două categorii de date care arată că modificările parametrilor de ordonare a moleculelor lipidice sînt legate de fosforilarea proteinelor membranice în mod nemijlocit. Una este constituită de observaţia că

aproximativ aceeași concentrație de AMPc care crește parametrul de ordonare la 1/2 din valoarea lui maximă produce și stimularea de ordin corespunzător a încorporării (^{32}P) în spectrină (645). Cealaltă este observația că kinaza proteinică eritrocitară este sensibilă la aceeași concentrație de Mg^{2+} care influențează și modificarea indusă de AMPc a parametrului de ordonare. Modificarea spectrelor RMN provocată în fantomele eritrocitare de GMPc nu este sensibilă la concentrația interioară de Mg^{2+} și nici nu este afectată de faptul că în soluția de reînchidere a fantomelor eritrocitare se află ATP sau GPT (993). GMPc poate regla activitatea unei fosfataze proteinice. Faptul că modificările induse de PGE_1 și PGE_2 în fluiditatea lipidelor din membrana fantomelor eritrocitare nu sînt influențate de concentrația interioară de Mg^{2+} arată că aceste prostaglandine afectează mai curînd guanil(at)ciclaza decît AC eritrocitară (993). Investigații efectuate de noi (1331) pe șobolani cărora li s-a administrat PGA_1 (o prostaglandină fără implicații funcționale cunoscute privind membrana eritrocitară) și PGE_1 sau $PGF_{2\alpha}$ (prostaglandine cu implicații importante în funcția acestei membrane) au arătat că $PGE_1 + PGF_{2\alpha}$ și, mai ales, $PGF_{2\alpha}$ singură induc o creștere semnificativă a conținutului de peroxizi lipidici din membrana eritrocitară, asociată cu creșterea conținuturilor de ADP, proteine (P), NAD^+, $NADP^+$ și grupări SH și cu scăderea activității dehidrogenazei glucozo-6-fosfatice (GPDH) (tabelul 17). Acțiunea de creștere a flexibilității membranei eritrocitare de către PGE_1 și, așa cum sugerează aceste date, de către $PGF_{2\alpha}$ poate fi corelată și cu aceste modificări. O semnificație biologică deosebită pare a avea creșterea concentrației de proteine și grupări SH din membrana eritrocitară sub acțiunea PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$, dat fiind că ambii factori sînt cunoscuți a juca un rol foarte important în fiziologia membranelor celulare, controlînd fenomene complexe, cum sînt schimburile transmembranice, stabilitatea membranelor și sensibilitatea receptorilor lor față de prostaglandine și agoniști ai acestora, ca agenții α-adrenergici, ACh și unele polipeptide. Este, de asemenea, de remarcat că odată cu creșterea nivelului grupărilor SH în membrana eritrocitară sub acțiunea PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ crește și conținutul ei de proteine, ceea ce înseamnă că aceste prostaglandine sînt capabile să realizeze o „conso-

Tabelul 17. **Modificările unor parametri biochimici ai membranei eritrocitare induse de diverse prostaglandine administrate la șobolan** [după Păușescu și colab. (1331)

Parametru	Control	PGA_1	PGE_1 + + $PGF_{2\alpha}$	$PGF_{2\alpha}$
ATP	11,30	7,93	10,69	12,95
ADP	3,73	2,53	8,55[s]	7,93[s]
AMP	3,41	1,43[s]	3,12	2,61
ATP-ază	2,89	3,60	2,90	3,10
NAD+	5,72	6,55	3,44	10,53[e]
NADP+	3,63	3,06	3,38	6,82[s]
XOD	16,52	11,50	15,54	16,01
GPDH	61,02	20,55[f]	33,71[s]	16,62[f]
SH	4,04	19,01[f]	15,81[f]	12,22[f]
PL	< 5,00	7,11	11,81[f]	18,97[f]
P	8,71	24,14[f]	32,14[f]	27,81[f]

Fiecare valoare reprezintă media a 20—30 determinări. ATP, ADP, AMP, NAD+, NADP+ și PL sînt exprimați ca nmol/mg proteină membranică, SH ca μmol/mg proteină membranică, ATP-aza ca nmol ATP/mg proteină membranică/37 °C/30 min, XOD ca μU/mg proteină membranică/ /25°C/min, GPDH ca mU/mg proteină membranică/37°C/min și P ca mg/ml. Semnificații statistice: e = $p < 0,05$, $s = p < 0,01$ și $f = p < 0,001$.

lidare" a componentei proteice a structurii lipoproteice bistratificate a acestei membrane și, implicit, o mai mare flexibilitate a ei.

Leucocitul

Dată fiind apariția simultană a leucocitelor polimorfonucleare și a prostaglandinelor din seriile E și F în țesuturile inflamate (54, 439, 609, 610, 1598), a fost luată în considerare posibilitatea ca prostaglandinele să desfășoare o acțiune chemotactică față de aceste celule și au fost efectuate numeroase investigații experimentale cu scopul de a verifica această ipoteză. Astfel, folosind leucocite polimorfonucleare din exudat peritoneal produs cu glicogen la iepure și metoda camerei lui Boyden (242), Kaley și Weiner (883) și Higgs și colab. (756) au observat că PGE_1 (nu și PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ și PGA_1) prezintă efect chemotactic pentru aceste celule la concentrații sub 10 ng/ml. De asemenea, s-a raportat că un derivat hidroxilat, neprostaglandinic, al AA, izolat din membrane celulare diverse, exercită o acțiune

similară (1713). S-a presupus că 15-oxo-metaboliţii PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$, care apar în exudatele inflamatorii, ar putea fi responsabili de chemotaxia faţă de aceste leucocite şi chiar PGD_2, izomer al PGE_2, care este sintetizat cu uşurinţă din AA de către ţesutul cutanat *in vitro* (936), a fost incriminată în acest proces, însă fără a se fi putut face dovada experimentală a acestui fapt pentru leucocitele umane, care nu reacţionează *in vitro* faţă de AA, PGE_1, PGE_2, PGD_2, $PGF_{2\alpha}$, 15-oxo-PGE_2 şi 15-oxo-$PGF_{2\alpha}$ (436, 1336, 1713). Lipsa unei activităţi chemotactice a prostaglandinelor faţă de aceste leucocite, demonstrabilă *in vitro*, nu exclude însă posibilitatea ca prostaglandinele să desfăşoare o astfel de activitate *in vivo*. Tentativele de pînă acum de a se face această demonstraţie au eşuat (1599).

Dintre leucocitele umane, heparinocitele, celule morfologic eterogene (granulocitele bazofile şi mastocitele), care secretă heparină, histamină, plasminogen şi enzime proteolitice (altele decît plasminogenul), par a fi mult mai reactive faţă de $PGF_{2\alpha}$, aşa cum sugerează rezultatele unor investigaţii efectuate la femei însărcinate (între săptămîna a 8-a şi săptămîna a 12-a de sarcină) (554). În general, în aceste cazuri este de semnalat o scădere semnificativă a numărului granulocitelor bazofile, însoţită de o scădere mai puţin semnificativă a nivelului plasmatic al produşilor de degradare a fibrinogenului, ceea ce sugerează că sistemul heparinocitic este pus în stare de *stress* de către $PGF_{2\alpha}$. *In vitro*, în prezenţa Ca^{2+}, PGE_2 provoacă degranularea mastocitelor mezenterice de şobolan (1775).

Trombocitul

Agregarea trombocitelor indusă *in vitro* de către ADP, ATP, trombină, 5-HT, NA sau colagen este puternic inhibată de PGE_1, cu toate că această prostaglandină nu are nici un efect asupra agregării trombocitare spontane (492, 793, 955). Acest efect a fost evidenţiat pe trombocite de şobolan, iepure, porc şi om cu PGE_1 în concentraţii sub 10 ng/ml. PGE_2 în concentraţii similare are efect opus asupra trombocitelor, efect agregant, la şobolan şi porc (793), dar în concentraţii foarte mari, atît PGE_2, cît şi PGA_1 au efecte identice aceluia al PGE_1 (161, 955). PGD_2

inhibă, de asemenea, agregarea trombocitară şi este de, cel puţin, două ori mai eficace decît PGE_1 cînd este testată pe plasmă citratată bogată în trombocite (1196, 1257, 1576). [Ea este însă un inhibitor mai puţin eficace al agregării trombocitelor de iepure (1576) în comparaţie cu efectul ei asupra trombocitelor umane.] Cantităţile de PGD_2 produse în cursul agregării trombocitare induse de trombină în plasma umană bogată în trombocite se află între limitele de 9—32 nM (1278), iar inhibiţia agregării trombocitelor umane se produce la concentraţii mai mici de 8 nM (1576). Se poate accepta, prin urmare, ideea că efectul PGD_2 asupra agregării trombocitelor are o semnificaţie fiziologică (1576). $PGF_{2\alpha}$ are efect neînsemnat asupra agregării trombocitare (956). Acţiunea evident diferită asupra agregării trombocitare a unor prostaglandine cu diferenţe minime de structură chimică a stimulat investigarea relaţiei dintre structura chimică şi activitatea antiagregantă sau agregantă trombocitară a postaglandinelor. Astfel, s-a constatat că analogul C_{21} al PGE_1 şi ω-homo-PGE_1 sînt de aproximativ patru ori mai activi decît PGE_1, în timp ce ω-nor-PGE_1 prezintă o activitate cu 50% mai redusă decît PGE_1 (956). AMPc şi derivatul său dibutirilic inhibă, de asemenea, agregarea trombocitelor (1133) la fel ca şi metilxantinele, care au acţiune inhibitoare asupra FDE şi măresc, pe această cale, conţinutul intracelular de AMPc (1845). Aceste observaţii, ca şi faptul că acţiunea PGE_2 asupra agregării trombocitare induse de agenţii mai sus enumeraţi se însoţeşte de modificarea activităţii enzimelor membranice trombocitare, cum sînt AC (1845), adenil(at)kinaza (3, 852), ATP-aza (234, 851) şi FDE (58), constituie argumentaţia ipotezei că PGE_1 îşi exercită efectul asupra agregării provocate a trombocitelor prin intermediul unor modificări ale conţinutului trombocitar de AMPc (793). Este necesar a se menţiona că această prostaglandină suprimă, de asemenea, mobilitatea electroforetică a trombocitelor, efect anulat prin adaos de Ca^{2+} la mediul de migrare (793, 794).

Mai eficienţi decît prostaglandinele „primare" ca factori inhibitori ai agregării trombocitare sînt intermediarii endoperoxidici formaţi în cursul biosintezei lor (PGG_2 şi PGH_2) (689, 1119, 1573, 1574, 1832). Într-o secţiune anterioară au fost prezentate numeroase date privitoare la această problemă. Figura 52 ilustrează faptul că reversiunea de

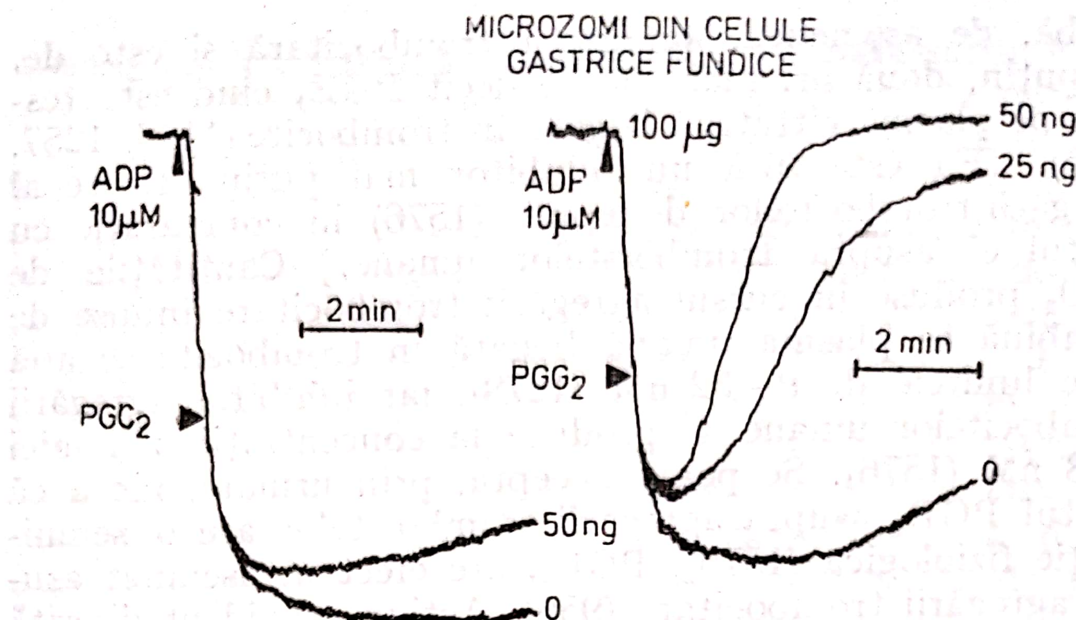


Fig. 52. Reversiunea agregării trombocitare induse de ADP sub acțiunea PGG_2, după incubarea plasmei bogate în trombocite cu microzomi din celulele fundice gastrice. Adaosul de PGG_2 (50 ng) în cursul agregării trombocitelor induse *in vitro* de ADP (10 µg) are un efect redus asupra ritmului și gradului agregării. Este evident însă că se poate realiza o reversiune, dependentă de doză, a agregării trombocitare sub acțiunea PGG_2 (25—50 ng) prin adaos de microzomi de celule fundice gastrice (100 µg) la plasma bogată în trombocite cu un minut înainte de adaosul de ADP [după Moncada și colab. (1212)].

către PGG_2 a agregării trombocitare induse de ADP este dependentă de doză și de momentul acțiunii acestui endoperoxid. Smith și colab. (1574) consideră că PGH_2 inhibă agregarea trombocitară ca urmare a transformării lui în PGD_2, dat fiind că în experiențe efectuate cu un analog sintetic al PGH_2 [acidul (15S)-hidroxi-9α,11α-(metoximetano)-(5Z, 13E)-dienoic], care este stabil în plasma sanguină, s-a observat potențarea de către acest compus a agregării trombocitare la om și la iepure, indusă de ADP, atît atunci cînd ADP se adaugă în combinație cu el, cît și atunci cînd ADP se introduce după ce analogul prostaglandinic a produs agregarea trombocitelor (agregarea lor sub acțiunea acestui analog endoperoxidic este reversibilă). Cantități de ordin nanomolar de endoperoxizi prostaglandinici sînt eliberate în plasmă în cursul agregării trombocitare provocate de AA, colagen și A (1573, 1574). În plasmă ei sînt transformați rapid în PGE_2 și PGD_2 și, într-o măsură mai mică, în $PGF_{2\alpha}$ [care au fost detectate în plasmă în cantități de același ordin în cursul acestui proces (372, 1278, 1573)]. S-a sugerat că endoperoxizii

prostaglandinici eliberați din țesuturile lezate (de exemplu, rinichiul) pot juca la om un rol însemnat atît în inițierea agregării trombocitare (1573), cît și în limitarea efectelor ei adverse prin rapida lor transformare în PGD_2 (1754). În prezent, cel mai eficace dintre precursorii nestabili ai prostaglandinelor este socotit a fi PGX. Cu acest compus, inhibiția completă a agregării trombocitare induse poate fi obținută cu o concentrație de numai 2 ng/ml. El este de 20—30 ori mai eficace decît PGE_1 și de 5—10 ori mai eficace decît PGD_2 și are efecte identice asupra agregării trombocitare, indiferent dacă este indusă cu ADP, AA, A sau colagen (1212, 1575). Nu există în prezent date asupra mecanismului de acțiune a PGX ca agent inhibitor al agregării provocate a trombocitelor, dar judecînd după rapiditatea acțiunii și spectrul larg al acesteia, care include numeroși agenți trombocitoagreganți, se poate presupune că, la fel ca PGE_1 și PGD_2, PGX acționează prin stimularea AC trombocitare (1196, 1428). Figura 53 ilustrează durata scurtă a activității antitrombocitoagregante a PGX în cazul agregării trombocitare induse de AA. În legătură cu această activitate a PGX, este de menționat faptul că acțiunea AAS, care s-a dovedit a inhiba faza a doua a agregării trombocitare, este categoric corelată astăzi cu capacitatea lui de a inhiba activitatea ciclooxigenazică responsabilă de producerea endoperoxizilor prostaglandinici necesari pentru formarea tromboxanilor (686, 688, 1276, 1841), inhibiția acestei enzime influențînd nivelul PGX intratrombocitar.

Administrată intravenos, PGE_1 (1,6—3,2 μg/kg/min) inhibă formarea trombilor plachetari în arterele cerebrale la iepuri (492). La șobolani, agregarea trombocitară *in vivo* este inhibată de doze mari de PGE_1 (2 mg/kg), administrată intravenos (313). Această prostaglandină a fost folosită cu efect pozitiv și pentru a împiedica tromboza intravasculară în cursul perfuziei cu sînge a splinei (214). La om, după administrarea intravenoasă a PGE_1 (0,05—0,10 μg/kg/min), în perfuzie pe o durată de 30 minute, nu s-a putut constata vreo modificare a activității agregante a trombocitelor (295). Nu este exclus însă ca în cazul unor concentrații plasmatice mai mari, PGE_1 să aibă efect inhibitor asupra agregării trombocitare la om, cu atît mai mult cu cît există unele observații care sugerează această posibilitate (1775).

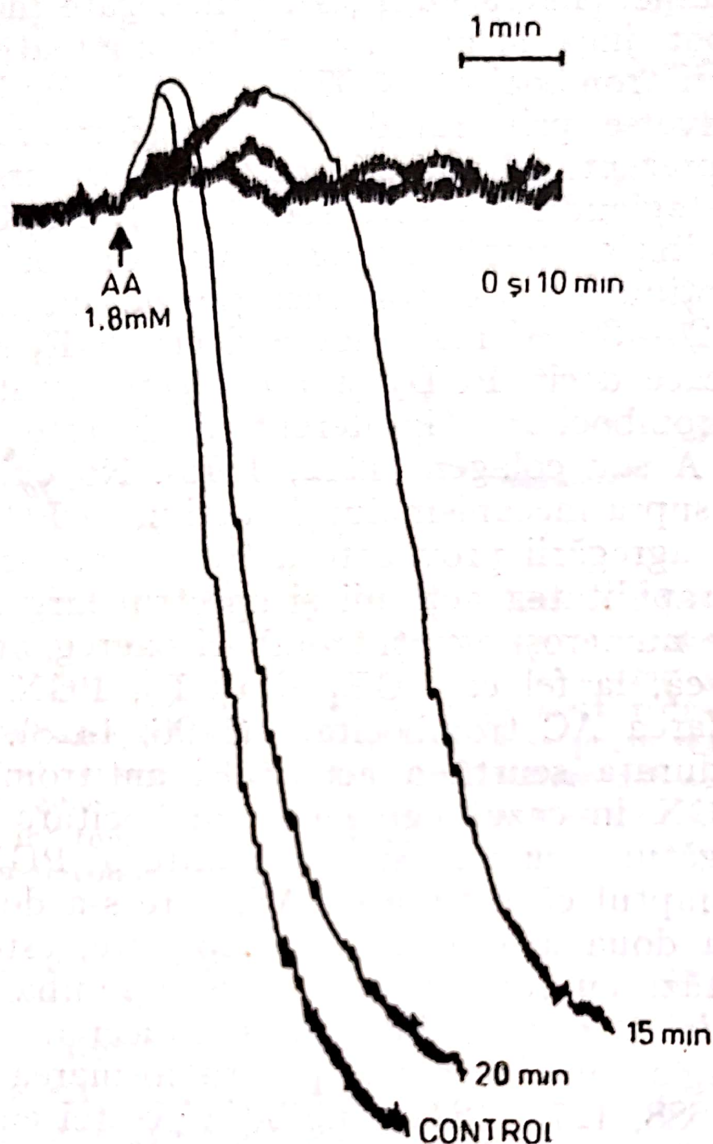


Fig. 53. Trasee suprapuse de agregare trombocitară care demonstrează dispariţia spontană a activităţii antitromboagregantă a extractului de PGX în decurs de 0—20 minute la 22 °C. Un extract eterat de PGX (corespunde la 100 ng de endoperoxid) în 0,05 M tampon Tris, *p*H 7,5, a fost lăsat la temperatura camerei, probe de cîte 10 ng fiind testate la 0, 10, 15 şi 20 minute pentru activitatea inhibitorie asupra agregării trombocitare induse cu AA (1,8 mM). Se poate vedea că activitatea antiagregantă a PGX dispare în 10 minute de incubaţie la 22 °C [după Moncada şi colab. (1212)].

PGE_1 şi PGE_2 nu par a influenţa alţi factori ai coagulării sanguine nici *in vitro*, nici *in vivo*. Aşa cum a reieşit din experienţe efectuate pe şobolan, ele nu au acţiune tromboplastinică sau antitromboplastinică. Singurul efect demn de a fi consemnat este reducerea retractilităţii cheagului de către PGE_1, probabil ca urmare a acţiunii ei



asupra structurilor fibrilare contractile ale trombocitului (793, 958). Unele observaţii, potrivit cărora PGE_1 scurtează timpul de coagulare a plasmei sanguine, citratată şi dializată, în prezenţa Ca^{2+} într-o anumită concentraţie (520), sînt controversate (958).

Efecte metabolice

Într-o secţiune anterioară au fost prezentate date care atestă sau sugerează diversitatea interrelaţiilor dintre prostaglandine şi sistemul endocrin al organismului. Interrelaţiile metabolice ale acestor compuşi, realizîndu-se în mare măsură prin mediaţii endocrine, se extind asupra unor arii nu mai puţin diversificate (1836), dar investigaţia acestor arii este încă departe de a furniza informaţii la fel de cuprinzătoare ca acelea referitoare la alte sisteme funcţionale ale organismului supuse acţiunii prostaglandinelor. În cele ce urmează se vor prezenta datele actuale privind efectele acestor compuşi asupra metabolismelor lipidic, glucidic, proteic şi nucleoproteic. Relaţiile prostaglandinelor cu apa şi electroliţii din organism au fost discutate în secţiuni anterioare şi nu se va reveni aici asupra lor.

Metabolismul lipidic

PGE_1 şi PGE_2 s-au dovedit a avea însemnate acţiuni antilipolitice. Ele inhibă *in vitro* lipoliza atît în absenţa, cît şi în prezenţa unor agenţi stimulanţi (de natură endocrină) ai acestui proces (161, 793, 1623, 1624). Acţiunea a fost evidenţiată pe ţesut adipos uman (155), ţesut adipos de şobolan (1624, 1747), ţesut adipos de iepure (226) şi ţesut adipos de cîine (158), folosindu-se concentraţii foarte mici de prostaglandine (20—100 ng/ml), atît în cazuri în care lipoliza nu a fost stimulată (161), cît şi în cazuri în care lipoliza a fost stimulată cu catecolamine (1623, 1624), ACTH şi TSH (499, 1623, 1624), triiodotironină (1122), glucagon (1624), hormon de creştere (499), vasopresină şi arginină (1747) şi stimulare nervoasă sim-

patică (793—795). Acțiunea antilipolitică a PGE_1 și PGE_2 se asociază cu inhibiția creșterii nivelului de AMPc indusă de unii dintre hormonii enumerați (268, 405). Aceste observații au constituit argumente în sprijinul opiniei că PGE_1 și PGE_2 dețin un loc-cheie în mecanismele biochimice ale acestor hormoni (1623). Dat fiind că acțiunea inhibitorie a acestor compuși asupra lipolizei spontane sau provocate a fost evidențiată pe celule adipoase, albe și brune, izolate și incubate *in vitro* în prezența glucozei, s-a emis părerea că PGE_1 acționează direct asupra adipocitului (referirile la PGE_2 sînt mai puțin concludente în această privință) (499, 500). Există însă unele diferențe de opinie în privința sensibilității acestor două tipuri de celule față de PGE_1. Se pare că nivelurile plasmatice de acizi grași și glicerol la animalul intact reflectă mai curînd mobilizarea lor din adipocitele albe decît din cele brune și, în consecință, PGE_1 pare a le influența în mai mare măsură pe cele dintîi (188). Prostaglandinele din seriile A și F nu influențează procesul lipolitic *in vitro* (161, 1154, 1624).

In vivo, efectele PGE_1 și PGE_2 asupra lipolizei sînt determinate de doză. În doze mici (0,2 μg/kg/min), PGE_1 stimulează lipoliza bazală la cîini anesteziați, ca și la cîini neanesteziați, producînd niveluri înalte de AG liberi în plasmă. Dat fiind că acest efect este anulat de substanțe β-adrenergoblocante, se consideră că el este mediat de sistemul nervos simpatic (159, 161, 291). Administrată pe aceeași cale, dar în doze mai mari (0,4—1,6 μg/kg/min), PGE_1 are un efect contrar, adică inhibă lipoliza bazală (1623, 1624). Ea inhibă, de asemenea, lipoliza intensă prezentă la șobolanii cu diabet aloxanic (1643), ca și lipoliza indusă cu NA și cu teofilină (1226, 1316, 1496, 1594). Există însă o contradicție derutantă între aceste observații și cele obținute în experiențe *in vitro* pe țesut adipos epiploic de cîine. Astfel, s-a constatat că, *in vitro*, PGE_1 în concentrații mici (0,1 μg/ml) inhibă (nu stimulează !) lipoliza bazală în acest țesut, în timp ce în concentrații mari o stimulează (nu o inhibă !) (296). Mai mult, s-a observat că acțiunea lipolitică a PGE_1 *in vitro* asupra acestui țesut adipos nu este abolită de agenți β-adrenergoblocanți și că posibilitatea ca ea să inhibe eliberarea de glicerol provocată de NA se limitează la aproximativ 50% din experiențe. Pe baza cunoștințelor actuale, sînt de luat în considerație doar două alternative în explicarea acestor discrepanțe

de acţiune a PGE_1. Prima explicaţie ar fi aceea că, *in vitro*, PGE_1 acţionează direct asupra lipocitului, efectul avînd un anumit sens în funcţie, probabil, de tipul de prostaglandină, pe cînd *in vivo* PGE_1 acţionează prin intermediari, cum ar fi sistemul nervos simpatic sau anumiţi hormoni, ceea ce poate schimba nu numai intensitatea, ci şi sensul acţiunii. Cea de-a doua explicaţie ar fi aceea că ţesutul răspunde la acţiunea PGE_1 în mod diferit, în funcţie de specia animală şi chiar în funcţie de zona organismului din care el provine (793, 795). În această ordine de idei sînt de menţionat, de exemplu, unele observaţii contradictorii rezultînd din experienţe pe şobolani. Unii cercetători (181) au găsit că PGE_1 (5,6 μg/ml), administrată intravenos la aceste animale, fie că ele sînt în stare de nutriţie normală, fie că sînt în stare de denutriţie, inhibă lipoliza bazală şi lipoliza provocată prin NA, ACTH sau expunere la frig, în timp ce alte date (991) arată că această prostaglandină inhibă, atît *in vivo*, cît şi *in vitro*, lipoliza bazală la şobolani denutriţi, contradicţie care ar putea fi explicată prin diferenţe biologice între rase de şobolani. Se pare totuşi că, în general, PGE_1 nu influenţează lipoliza din stările de denutriţie, spre deosebire de acidul nicotinic care inhibă lipoliza indiferent de starea de nutriţie a organismului (154, 181, 1643). PGA_1, care are, la fel ca şi PGE_1, efect hipotensor, produce, de asemenea, creşterea nivelului de AG liberi în plasmă la cîine (162), dar numai după doze foarte mari (20 μg/kg), de ordinul acelora care în cazul PGE_1 au efect inhibitor şi nu stimulant asupra lipolizei la aceste animale.

PGE_1 (1 μg/ml) inhibă *in vitro* lipoliza indusă de NA în ţesutul adipos subcutanat uman (153, 155) şi ţesutul adipos epiploic uman provenind de la ambele sexe (294, 1189). La fel ca şi la cîine şi şobolan, *in vivo* PGE_1 (32—580 ng/kg/min) are asupra lipolizei la om un efect contrar aceluia pe care îl are *in vitro*: o stimulează şi produce creşterea nivelurilor plasmatice de AG liberi şi glicerol (156, 292). Este de presupus că, la fel ca la cîine, dozele mari de PGE_1 ar putea inhiba lipoliza *in vivo* la om (292) şi că, în timp ce în doze mici ea acţionează prin mediaţie simpatică, în doze mari ar putea acţiona direct asupra celulei adipoase.

S-a afirmat mai înainte că PGE_1 şi PGE_2 sînt socotite a fi componente ale mecanismului prin care îşi desfăşoară

efectele metabolice unii hormoni glandulari (1623). În acest context, trebuie remarcat că în cursul incubației țesutului adipos epididimal (1541) sau a celulelor adipoase epididimale izolate de șobolan (329) se eliberează prostaglandine, proces pe care adaosul unor hormoni glandulari și stimularea simpatică (biochimică) îl activează (1541). Fără îndoială, acest proces este dependent de disponibilitatea de AA, a cărei sursă principală este constituită, în special, de fosfolipidele din membrana adipocitului și, mai puțin, de lipidele neutre ale acestuia (329, 407). [În cursul lipolizei, AA este prezent printre AG eliberați (329) și, mai mult, în celulele adipoase a fost pusă în evidență o fosfolipază A AMPc-dependentă (325).] Acestea sînt elementele unui mecanism de reglare a lipolizei prin cooperarea dintre prostaglandine și unii hormoni, de felul NA și al altor hormoni adipokinetici. Aceștia stimulează AC din membrana adipocitului și provoacă astfel creșterea concentrației intracelulare de AMPc, care activează lipaza trigliceridică și fosfolipaza A. Cea dintîi dintre aceste enzime, activată, hidrolizează trigliceridele eliberînd acizii grași ai acestora (inclusiv AA), care devin sursa de energie metabolică. Cea de-a doua dintre aceste enzime, activată, atacă fosfolipidele membranei celulare, eliberînd AA, care intră în procesul de biosinteză a prostaglandinelor. În sfîrșit, acestea acționează printr-o inhibiție competitivă cu diferiți hormoni lipolitici (un mecanism de *feed-back* negativ) la nivelul sistemului AC-AMPc-FDE din membrana adipocitului (fig. 54). În acest sistem, AC pare a fi punctul de impact al prostaglandinelor, fapt sugerat de observația că PGE_1 și PGE_2 inhibă acumularea de AMPc în adipocite, dar nu diminuează efectul lipolitic al AMPc și al analogului său dibutirilic exogeni (1622). Această ipoteză este concordantă cu suprimarea de către PGE_1 a efectului stimulant al catecolaminelor asupra conținutului de AMPc al celulelor adipoase (270, 500, 1121). [Se presupune că, în această acțiune, PGE_1 interceptează cuplarea ATP la AC (1642).] Ea nu poate fi însă extinsă la alte tipuri de celule, pentru că este contrazisă de creșterea concentrației de AMPc provocată de PGE_1 în celulele pulmonare, splenice, cerebrale, renale, diafragmatice și chiar în adipocitele brune (în acest din urmă caz, în absența unui hormon lipolitic) (268, 169, 271). [Interacțiunile prostaglandinelor cu sistemul intracelular AC-AMPc-FDE au fost prezentate pe larg într-o secțiune anterioară.] Pe de altă

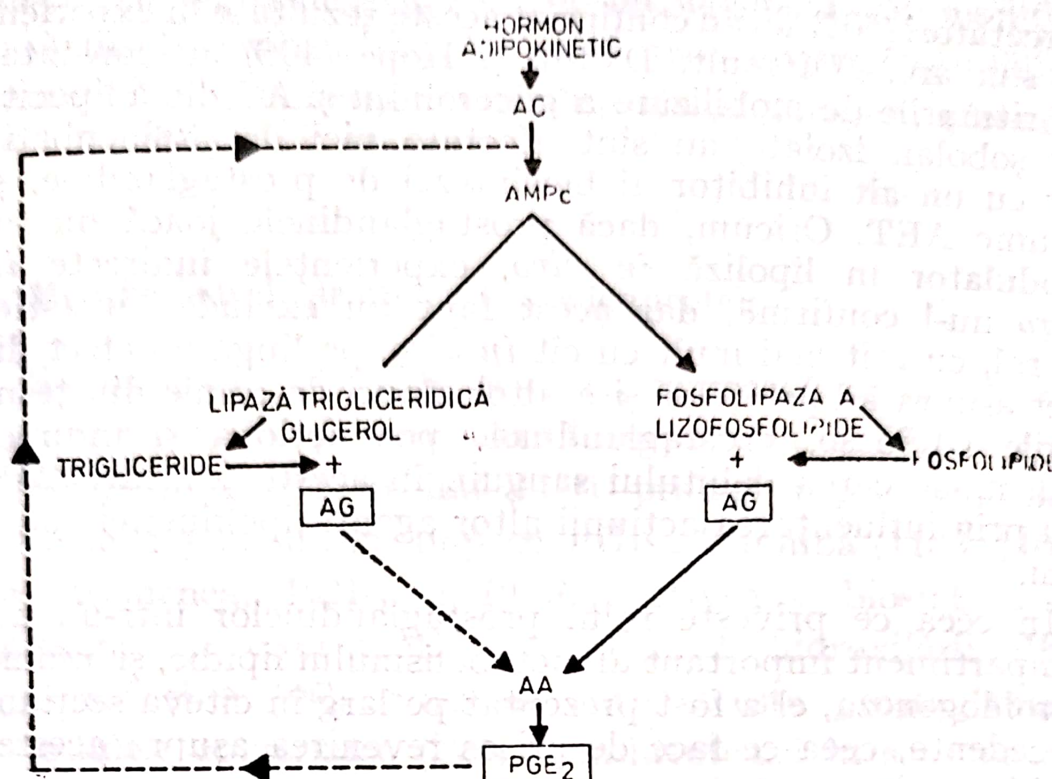


Fig. 54. Schema mecanismului de reglare a lipolizei în adipocite de către prostaglandine şi hormoni adipokinetici [după Dalton şi Hope (407)].

parte, sînt de semnalat încă două observaţii care nu pot fi încadrate în mecanismul de reglare a lipolizei, schematizat mai înainte. Prima observaţie este aceea că la şobolani în carenţă de AGE lipoliza este activată (fapt explicabil prin carenţa de prostaglandine consecutivă carenţei de AGP) (161, 597, 992). Cea de-a doua observaţie se referă la faptul că la aceste animale semnele de carenţă de AGE nu dispar nici chiar după administrarea prelungită de PGE_1 (161).

Aşadar, ipoteza de mai sus nu este suficient de cuprinzătoare pentru a explica toate observaţiile de pînă acum cu privire la implicaţiile prostaglandinelor în lipoliză. Experienţele în care s-a folosit IM în scopul obţinerii de informaţii suplimentare, indirecte, asupra prezenţei şi rolului prostaglandinelor în ţesuturile adipoase au oferit, de asemenea, rezultate într-o anumită măsură contradictorii şi derutante. Astfel, în timp ce unii cercetători (821) au raportat că IM măreşte eliberarea de glicerol şi AG din celulele adipoase izolate de şobolan stimulate prin NA şi ACTH (ceea ce constituie o dovadă indirectă în favoarea rolului modulator al prostaglandinelor endogene în metabolismul lipidic), alţi

cercetători (501) nu au confirmat aceste rezultate în experiențe similare. Mai mult, Dalton și Hope (406) au constatat că ritmurile de mobilizare a glicerolului și AG din adipocite de șobolan izolate nu sînt afectate nici de preincubația lor cu un alt inhibitor al biosintezei de prostaglandine, și anume AET. Oricum, dacă prostaglandinele joacă un rol modulator în lipoliză *in vivo*, experiențele indirecte *in vitro* nu-l confirmă, dar acest fapt nu exclude un astfel de rol, cu atît mai mult cu cît *in vivo*, pe lîngă un efect direct asupra adipocitelor și a altor tipuri de celule din țesuturile adipoase, prostaglandinele pot acționa și indirect prin modificarea debitului sanguin în aceste țesuturi (241) sau prin influențarea acțiunii altor agenți lipokinetici endogeni.

În ceea ce privește rolul prostaglandinelor într-un alt compartiment important al metabolismului lipidic, și anume steroidogeneza, el a fost prezentat pe larg în cîteva secțiuni precedente, ceea ce face de prisos revenirea asupra acestei probleme în acest loc.

Metabolismul glucidic

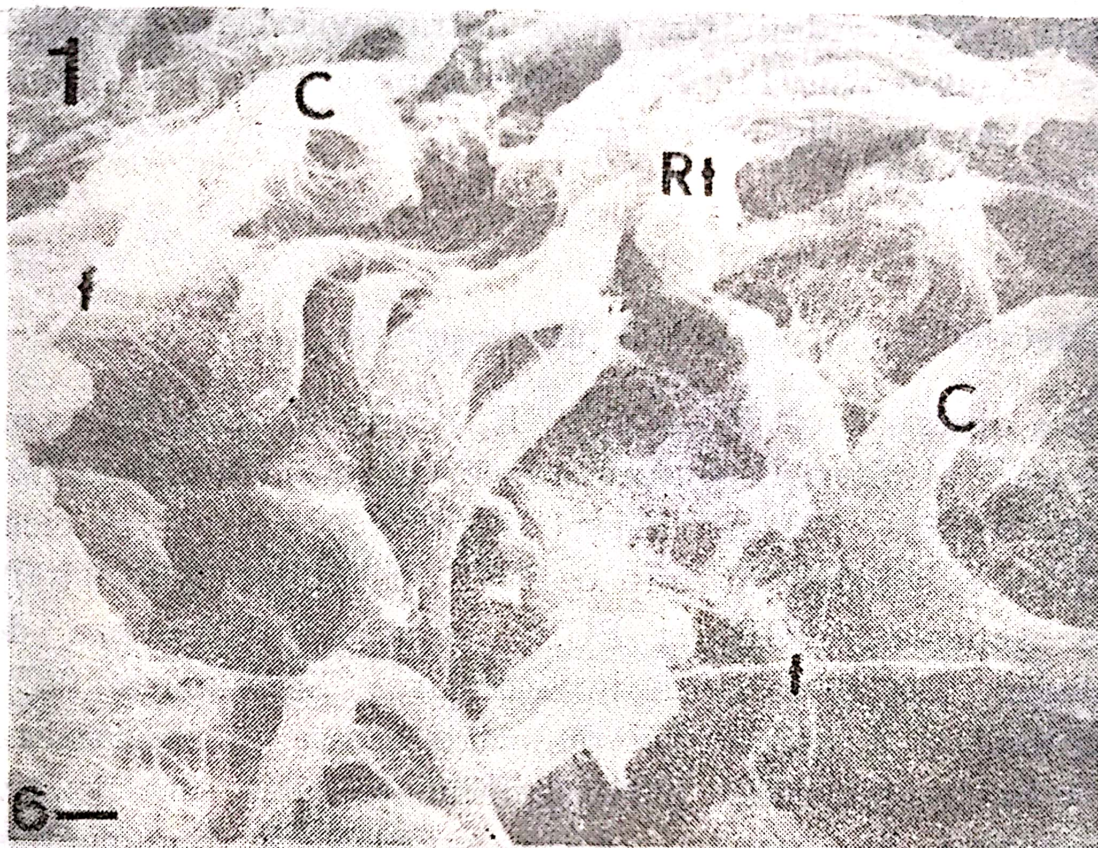
În experiențe *in vitro*, efectuate pe țesut adipos de șobolan, PGE_1 s-a dovedit a avea efecte insulinomimetice: ea stimulează încorporarea și oxidarea glucozei cu formare de AG (657) și glicogen (1748) și, de asemenea, stimulează sinteza de trigliceride din glucoză și acetat (161, 657, 1748). Nu se poate preciza însă dacă aceste efecte reflectă o acțiune directă sau o acțiune derivată din acțiunea ei antilipolitică (sau lipolitică) (161, 1154).

In vivo, PGE_1 administrată intravenos are *per se* un efect hiperglicemiant la cîine (159), dar ea nu influențează hiperglicemia indusă cu A la acest animal (159, 1621). De asemenea, efectul PGE_1 asupra glicemiei la cîine este suprimat de medulosuprarenalectomie (161). Pentru aceste motive, se consideră că acțiunea hiperglicemiantă a PGE_1 *in vivo* este mediată de o eliberare secundară de catecolamine (161), ceea ce permite să se facă în acest caz o analogie între mecanismul de acțiune al prostaglandinelor din seria E și acela al altor substanțe hipotensoare (1502). PGE_1 are efect hiperglicemiant și la iepure, cobai și șobolan (1154,

1316, 1502). Administrarea ei intravenoasă nu modifică însă insulinemia (1156). Potrivit unor investigații clinice, nici PGA_1 nu influențează insulinemia (și, implicit, glicemia) la om (1834).

Metabolismul proteic și nucleoproteic

S-a observat că PGE_1 și PGE_2 scurtează timpul de vindecare a plăgilor și stimulează încorporarea de (^3H)-leucină, (^3H)-timidină, (^3H)-uridină și (^3H)-prolină în țesuturile cicatriceale la șobolan, în timp ce $PGF_{2\alpha}$ le inhibă (1103, 1100). De asemenea, PGE_1 și $PGF_{2\alpha}$ activează biosinteza de colagen, așa cum arată intensificarea hidroxilării (^{14}C)-prolinei și a (^{14}C)-lizinei de către aceste prostaglandine în celulele epidermice (224) și influențează în sens pozitiv biosinteza de proteine, ARN, și ADN în tegumentele de șobolan (1102), șoarece (1096) și om (463) după injecție intradermică. Desfășurarea activării biosintezei de ADN de către PGE_2 este surprinzător de asemănătoare cu aceea a activării sintezei de ADN de către radiația ultravioletă (496, 609, 1152), ceea ce ar putea însemna că PGE_2 este mediatorul chimic al acțiunii acestei radiații asupra sintezei de ADN (496), dacă nu s-ar fi constatat că IM, aplicat local, reduce intensitatea eritemului provocat de radiația ultravioletă, dar nu influențează modificarea indusă de această radiație în sinteza de ADN chiar după aplicări repetate (1584). $PGF_{2\alpha}$ are efect opus asupra sintezei de colagen și a încorporării aminoacizilor menționați mai sus în celulele epidermice (1102). Figura 55 ilustrează modificările provocate de PGE_2 și $PGF_{2\alpha}$ în rețeaua de colagen din pielea de șobolan. Derivații metilici ai PGE_2, de felul (15S)-15-metil-PGE_2, administrați pe diverse căi, au o acțiune mai rapidă, mai puternică și de mai lungă durată decît PGE_2 asupra sintezei de ADN (1096). *In vitro*, are loc o stimulare evidentă a sintezei de ADN în culturi de


1
C
Rt
f
C
f
6


2
C
8

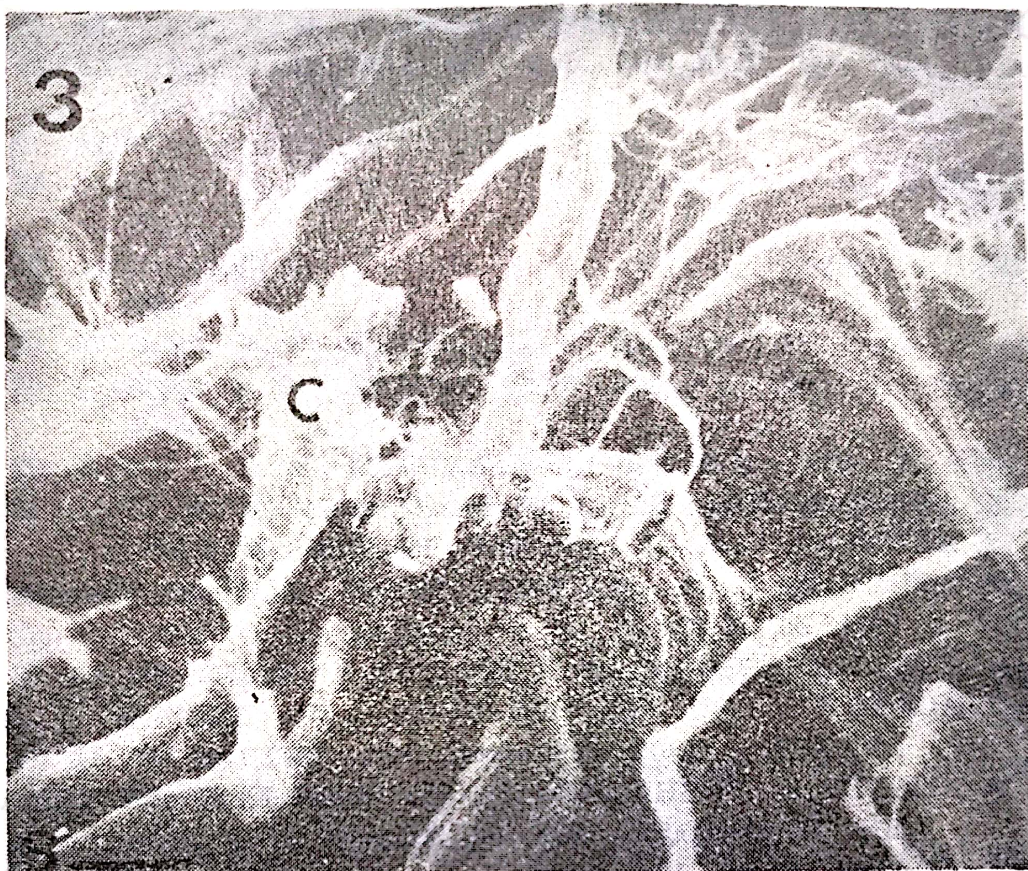


Fig. 55. Microscopie electronică de baleiaj a rețelei de colagen din tegument de șobolan. 1. Animal de control prezentînd fibre de colagen *(C)* și fibrile de colagen *(f)*, cu aspect pleiomorfic, dispuse într-o rețea bine dezvoltată *(Rf)* (X 600). Bar = 10 μm. 2. Animal tratat cu PGE_2 prezentînd fibre de colagen hipertrofiate *(C)* cu suprafața „gofrată" și fibrile de colagen *(f)* alungite, subțiri, plasate între fibrele de colagen (X 800). Bar = 10 μm. 3. Animal tratat cu $PGF_{3\alpha}$, prezentînd fibre de colagen *(C)* mai mici și degradate și puține fibrile de colagen *(f)* între fibrele de colagen (X 800). Bar = 10 μm (după Lupulescu (1102)].

celule epidermice de șoarece chiar înainte de a fi trecut 60 minute de incubație a lor în prezența PGE_1 (137). Este greu de explicat stimularea biosintezei de ADN de către PGE_1 și PGE_2 pe baza modificărilor induse de aceste prostaglandine în concentrația tisulară de AMPc, pentru că s-a constatat că ele produc o acumulare de AMPc în celulele epidermice (6) și că nivelurile ridicate de AMPc în aceste celule deprimă sinteza de ADN (și nu o stimulează) (1384, 1851).

BIBLIOGRAFIE

1. ABDEL-AZIZ, A., Eur. J. Pharmacol., 1974, *25*, 226.
2. ABDULLA, Y. H., J. Atheroscler. Res., 1969, *9*, 171.
3. ABDULLA, Y. H., MACFARLANE E., Biochem. Pharmacol., 1971, *20*, 1726.
4. ABRAHAMSSON, S., Acta Crystallog., 1963, *16*, 409.
5. ACRITOPOULOU, S., HARESIGN W., FOSTER J. P., LAMMING G. E., J. Reprod. Fert., 1977, *49*, 337.
6. ADACHI, K., YOSHIKAWA K., HALPRIN K. M., LEVINE V., Brit. J. Dermatol., 1975, *92*, 381.
7. ADAMS, W. M., WAGNER W. C., Biol. Reprod., 1970, *3*, 223.
8. ADAMSON, U., ELLIASSON R., WIKLUND B., Acta Physiol. Scand., 1967, *70*, 451.
9. AGARWAL, K. G., STEINER M., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1976, *69*, 962.
10. AHN, C. S., ROSENBERG I. N., Endocrinology, 1970, *86*, 396.
11. AHRÉN, D. G., DOWLING D. T., Biochim. Biophys. Acta, 1970, *210*, 456.
12. AHRÉN, D. G., DOWLING D. T., Biochim. Biophys. Acta, 1970, *210*, 465.
13. AHRÉN, D. G., DOWLING D. T., Fed. Proc., 1970, *29*, 854.
14. AIKEN, J. W., Nature, London, 1972, *240*, 21.
15. AIKEN, J. W., Nature, London, 1972, *240*, 37.
16. ALLEN, J. E., RASMUSSEN H., Science, 1971, *174*, 512.
17. ALLEN, J. E., VALERI C. R., Arch. Int. Med., 1974, *133*, 86.
18. ALM B., EFENDIC S., LÖW H., Hormone Metab. Res., 1970, *2*, 142.
19. ALPERT, J. S., HAYNES F. W., KNUTSON P. A., DALEN J. E., DEXTER L., Prostaglandins, 1973, *3*, 759.
20. ALSAT, E., CEDARD L., Prostaglandins, 1973, *3*, 145.
21. AL-TAI, S. A., GRAHAM J. P. D., Brit. J. Pharmacol., 1972, *44*, 699.

22. ALTURA, B. M., Experientia, 1970, *26*, 1089.
23. ALTURA, B. M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., New York, 1975, *148*, 1031.
24. ALTURA, B. M., Artery, 1976, *2*, 18.
25. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., Amer. J. Physiol., 1970, *219*, 1698.
26. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., Amer. J. Physiol., 1971, *220*, 938.
27. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., Microvasc. Res., 1974, *7*, 145.
28. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., Amer. J. Physiol., 1975, *228*, 1615.
29. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., Fed. Proc., 1976, *35*, 2360.
30. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., New York, 1976, *151*, 752.
31. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., Circulatory Shock, 1976, *3*, 169
32. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., Artery, 1977, *3*, 72.
33. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., WALDEMAR Y., Artery, 1976, *2*, 326.
34. ALTURA, B. M., EDGARIAN H., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., New York, 1976, *152*, 334.
35. ALTURA, B. M., EDGARIAN H., ALTURA B. T., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1976, *197*, 352.
36. ALTURA, B. M., MALAVIYA D., REICH C. F., ORKIN. L. R., Amer. J. Physiol., 1972, *222*, 315.
37. AMBACHE, N., J. Physiol., London, 1955, *129*, 65.
38. AMBACHE, N., J. Physiol., London, 1957, *135*, 114.
39. AMBACHE, N., J. Physiol., London, 1959, *146*, 255.
40. AMBACHE, N., Biochem. Pharmacol., 1963, *12*, 421.
41. AMBACHE, N., BRUMMER H. C., ROSE J. C., WHITING J., J. Physiol., London, 1966, *185*, 77P.
42. AMBACHE, N., FREEMAN M. A., J. Physiol., London, 1968, *199*, 705.
43. AMBACHE, N., REYNOLDS M., J. Physiol., London, 1960, *154*, 40P.
44. AMBACHE, N., REYNOLDS M., J. Physiol., London, 1961, *159*, 63P.
45. AMBACHE, N., ZAR M. A., J. Physiol., London, 1970, *210*, 761.
46. AMER, M. A., MARQUIS N. R., în *Prostaglandins in Cellular Biology* (Ramwell P. W., Pharriss B. B.), Plenum Press, New York, 1972, p. 93.
47. ANDERSEN, N. H., J. Lipid Res., 1969, *10*, 316.
48. ANDERSEN, N. H., Ann. New York Acad. Sc., 1971, *180*, 104.

1798. WEBER, P. C., LARSSON C., ÄNGGÅRD E., HAMBERG M., COREY E. J., NICOLAOU K. C., SAMUELSSON B., Circulation Res., 1976, *39*, 868.
1799. WEBER, P. C., LARSSON C., HAMBERG M., ÄNGGÅRD E., COREY E. J., SAMUELSSON B., Clin. Sc. Mol. Med., 1976, *51*, 271S.
1800. WEBER, P. C., LARSSON C., SCHERER B., Nature, London, 1977, *266*, 65.
1801. WEBER, P. C., SCHERER B., LARSSON C., Eur. J. Pharmacol., 1977, *41*, 329.
1802. WECHSUNG, E., HOUVENAGHEL A., Zbl. Vet. Med. A., 1975, *22*, 684.
1803. WECHSUNG, E., HOUVENAGHEL A., Arch. Int. Physiol. Biochim., Liège, 1976, *84*, 901.
1804. WEEKS, J. R., Arch. Pharmakol., 1971, *296*, 347.
1805. WEEKS, J. R., Ann. Rev. Pharmacol., 1972, *12*, 317.
1806. WEEKS, J. R., CHANDRA SEKHAR N., DUCHARMÉ D. W., J. Pharm. Pharmacol., 1969, *21*, 103.
1807. WEINER, R., KALEY G., Amer. J. Physiol., 1969, *217*, 563.
1808. WEINHEIMER, A. J., SPRAGGINS R. L., Tetrahedron Lett., 1969, 5185.
1809. WEINSHILBOUM, R., THOA N. B., JOHNSON D. G., KOPIN I. J., AXELROD J., Science, 1971, *174*, 1349.
1810. WEINSTEIN, H., Int. J. Quant. Chem. Quant. Biol., 1975, *2*, 59.
1811. WEIR, E. K., REEVES J. T., GROVER R. F., Prostaglandins, 1975, *10*, 683.
1812. WEISS, J. H., New Engl. J. Med., 1975, *293*, 531.
1813. WELCH, R. A. S., FROST O. L., BERGMAN M., New Zeel. Med. J., 1973, *78*, 365.
1814. WENNMALM, Å., Acta Physiol. Scand., 1971, *82*, Suppl. 365, 1.
1815. WENNMALM, Å., Acta Biol. Med. Germ., 1976, *35*, 1127.
1816. WENNMALM, Å., Acta Physiol. Scand., 1977, *100*, 115.
1817. WENTZ, A. C., JONES G. S., Fert. Steril., 1973, *24*, 569.
1818. WESSON, L. G., ANSLOW W. P., RAISZ L. G., BOLOMEY A. A., LADD M., Amer. J. Physiol., 1950, *162*, 667.
1819. WESTURA, E. E., KANNEGIESSER H., O'TOOLE J. D., LEE J. B., Circulation Res., 1970, *26/27*, Suppl. 1, 131.
1820. WHITTLE, B. J. R., Eur. J. Pharmacol., 1970, *40*, 233.
1821. WHITTLE, B. J. R., Brit. J. Pharmacol., 1977, *60*, 455.
1822. WICKS, T. C., ROSE J. C., JOHNSON M., RAMWELL P. W., KOT P. A. Circulation Res., 1976, *38*, 167.
1823. WICKS, T. C., RAMWELL P. W., ROSE J. C., KOT P. A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1977, *201*, 417.

1824. WIEST, W. G., FORBES T. R., Endocrinology, 1964, *74*, 149.
1825. WIEST, W. G., KIDWELL R., în *The Gonads* (McKerns K.), Appleton-Crofts, New York, 1969, p. 295.
1826. WILKS, J. W., WENTZ A. C., JONES G. S., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, *37*, 469.
1827. WILLIAMS, K. I., Brit. J. Pharmacol., 1973, *47*, 628P.
1828. WILLIAMS, K. I., SNEDDON J. M., HARNEY P. J., Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1974, *26*, 207.
1829. WILLIAMSON, H. E., BOURLAND W. A., MARCHAND G. R., FARLEY D. B., VAN ORDEN D. E., Prostaglandins, 1974, *8*, 297.
1830. WILLIAMSON, H. E., BOURLAND W. A., MARCHAND G. R., FARLEY D. B., VAN ORDEN D. E., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., New York, 1975, *150*, 104.
1831. WILLIS, A. L., COMAI K., KUHN D. C., PAULSRAD J., Prostaglandins, 1974, *8*, 509.
1832. WILLIS, A. L., VANE F. M., KUHN D. C., SCOTT C. G., PETRIN M., Prostaglandins, 1974, *8*, 453.
1833. WILLIS, L. R., LUDENS J. H., HOOK J. B., WILLIAMSON H. E., Amer. J. Physiol., 1969, *217*, 1.
1834. WILSON, D. E., LEVINE R. A., Gastroenterology, 1969, *56*, 1268.
1835. WILSON, D. E., PHILLIPS C., LEVINE R. A., Gastroenterology, 1971, *61*, 201.
1836. WILSON, D. E., Arch. Int. Med., 1974, *133*, 29.
1837. WILSON, D. E., EL-HINDI S.,TAO P., POPPE L., Prostaglandins, 1975, *10*, 581.
1838. WILSON, L., BUTCHER R. L., CENEDELLA R. J., INSKEEP E. K., Prostaglandins, 1972, *1*, 183.
1839. WILSON, L., CENEDELLA R. J., BUTCHER R. L., INSKEEPP E. K., J. Anim. Sc., 1972, *34*, 93.
1840. WIQVIST, N., BÉGUIN F., BYGDEMAN M., TOPPOZADA M., în *Prostaglandins-Clinical Applications in Human Reproduction* (Southern E. M.), Futura Publishing Company, New York, 1972 p. 295.
1841. WIQVIST, N., BYGDEMAN M., Lancet, 1970, *2*, 716.
1842. WIQVIST, N., BYGDEMAN M., GREEN K., LUNDSTROM V., Acta Obstet. Gynecol., Scand., 1975, *37*, Suppl., 7.
1843. WIQVIST, N., BYGDEMAN M., TOPPOZADA M., Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1971, *30*, 381.
1844. WOLFE, L. S., PACE-ASCIAK C., Science, 1977, *197*, 407.
1845. WOLFE, L. S., SHULMAN N. R., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1969, *35*, 265.

1846. WONG, P. Y. K., TERRAGNO N. A., TERRAGNO D. A., MCGIFF J. C., Physiologist, 1975, *18*, 455A.
1847. WRIGHT, E. M., Brain Res., 1972, *44*, 207.
1848. YANG, N. S. T., MARSH J. M., LEMAIRE W. J., Prostaglandins, 1973, *4*, 395.
1849. YANKEE, E. W., BUNDY G. L., J. Amer. Chem. Soc., 1972, *94*, 3651.
1850. YANKEE, E. W., LIN C. H., FRIED J., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1972, *35*, 1120.
1851. YOSHIKAWA, K., ADACHI-HALPRIN K. M., LEVINE V., Brit. J. Dermatol., 1975, *93*, 29.
1852. YOUNG, J. S., DEMARTINI J. D., Calif. Fish Game, 1970, *56*, 298.
1853. YUE, D. K., SMITH I. D., TURTLE J. R., SHEARMAN R. P., Prostaglandins, 1974, *8*, 387.
1854. ZALKIN, H., TAPPEL A. L., CALDWELL K. A., DHIBKO S., DESAI I. D., HOLLIDAY T. A., J. Biol. Chem., 1962, *237*, 2678.
1855. ZEROBIN, K., JÖCHLE W., STEINGRUBER CH., Prostaglandins, 1973, *4*, 891.
1856. ZIJLSTRA, W. G., BRUNSTING J. R., TEN HOOR R., VERGROESEN A. J., Eur. J. Pharmacol., 1972, *18*, 391.
1857. ZIMMERMAN, B. G., RYAN M. J., GOMER S., KRAFT E., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1973, *187*, 315.
1858. ZINS, G. R., Amer. J. Med., 1975, *58*, 14.
1859. ZOR, U., BLOOM G., LOWE I. P., FIELD J. B., Endocrinology, 1969, *84*, 1082.
1860. ZOR, U., KANEKO T., SCHNEIDER H. P. G., MCCANN S. M., FIELD J. B., J. Biol. Chem., 1970, *245*, 2883.
1861. ZOR, U., KANEKO T., SCHNEIDER H. P. G., MCCANN S. M., LOWE I. P., BLOOM G., BORLAND B., FIELD J. B., Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A., 1969, *63*, 918.
1862. ZOR, U., LAMPRECHT S. A., KANEKO T., SCHNEIDER H. P. G., MCCANN S. M., FIELD J. B., TSAFRIRI A., LINDNER H. R., Adv. Cyclic Nucleotide Res., 1972, *1*, 503.
1863. ZUSMAN, R. M., J. Clin. Invest., 1973, *52*, 1096.
1864. ZUSMAN, R. M., CALDWELL B. V., MULROW P. J., SPEROFF L., Prostaglandins, 1973, *3*, 679

ÎN LOC DE ÎNCHEIERE

La o carte despre prostaglandine nu se poate face o încheiere, ci se poate face numai un *addendum*, pentru că, de foarte mulţi ani, ritmul descoperirilor şi al acumulărilor de date în acest domeniu continuă să fie extraordinar.

Perioada de trei ani care s-a scurs de la depunerea manuscrisului şi pînă la apariţia acestei cărţi nu dezminte această afirmaţie şi nici afirmaţiile făcute în primul ei capitol.

Astfel, în 1979, Needleman şi echipa lui au publicat date despre existenţa unui nou endoperoxid prostaglandinic (PGH_3) şi a unui nou tromboxan (TxA_3), iar în 1980 Hammarström a reuşit să demonstreze că 15-hidroperoxitromboxanul A_2 are efecte biologice cu mult mai puternice decît omologul său (TxA_2) şi endoperoxidul precursor (PGG_2).

Numeroase date noi au fost publicate asupra metabolismului şi funcţiunilor tromboxanilor şi prostaciclinei în ţesutul miocardic, ţesutul renal, ţesutul uterin şi ţesutul osos, datorate echipelor lui Needleman (1978), Nowak (1979, 1980) şi Lerner (1979, 1980).

O largă deschidere a avut loc în acest răstimp în cercetările menite a detecta prezenţa prostaglandinelor în regnul vegetal. Lucrări ale echipei lui Axelrod (1978), ale lui Groenenwald şi Visser (1978) şi ale echipei lui Panesyan (1979) au demonstrat existenţa unui sistem enzimatic capabil să convertească acidul arahidonic în prostaglandine în fructele a numeroase plante, printre care şi soia. PGA_1 şi PGB_1 au fost evidenţiate recent pînă şi în banala *Allium cepa* (Attrep şi colab., 1980). Au început, astfel, să se contureze elemente noi în înţelegerea acţiu-

nilor farmacodinamice ale unor preparate din diverse organe ale plantelor.

Însă, cel mai impresionant progres a fost făcut în acest răstimp în stabilirea unor implicaţii ale prostaglandinelor în patologie şi terapeutică. În acest domeniu s-a produs în ultimii trei ani o formidabilă explozie de informaţii. Prostaglandinele par a nu lipsi din mecanismul patogenic al nici uneia dintre bolile cu largă răspîndire. Date recente converg către ideea de a plasa prostaglandinele în centrul mecanismelor patogenice ale multor afecţiuni, cum sînt: ateroscleroza, hipertensiunea arterială, aritmiile cardiace, trombozele intravasculare, astmul bronşic, ulcerul gastric, disfuncţiile hepatobiliare, scleroza renală, sindromul nefrotic, bolile autoimune, glaucomul, procesele inflamatorii, diabetul, obezitatea, unele discrazii sanguine, unele tulburări neuropsihice, unele perturbaţii ale procesului de reproducere, cancerul. Avem cunoştinţă de cel puţin 100 lucrări publicate în acest răstimp privind rolul prostaglandinelor în creşterea neoplazică şi în procesele în corelaţie cu aceasta. (Şi este neîndoielnic că noi nu putem avea cunoştinţă de toate lucrările cu acest subiect care au fost publicate în acest scurt interval.)

De asemenea, succese importante au încununat în ultimii ani eforturile a numeroase grupuri de cercetători de a sintetiza prostaglandine şi a descoperi analogi prostaglandinici cu acţiuni mai puternice şi mai selective decît au compuşii naturali corespunzători, ceea ce a lărgit mult sfera aplicaţiilor practice ale prostaglandinelor. O gamă largă de inhibitori şi activatori ai enzimelor complexului sintetazei prostaglandinice şi ai enzimelor responsabile de degradarea prostaglandinelor a fost studiată pentru acţiunea lor specifică şi foarte mulţi dintre ei au fost introduşi recent în terapeutică.

În ultimii 3—4 ani, anual au avut loc cîteva conferinţe internaţionale asupra prostaglandinelor. Şi este semnificativ faptul că volumul lucrărilor prezentate a fost extraordinar în majoritatea acestor reuniuni ştiinţifice. De exemplu, cea de a IV-a Conferinţă Internaţională asupra Prostaglandinelor, care s-a ţinut la Washington în 1979, şi-a publicat lucrările la Raven Press din New York în 1980 în trei volume însumînd 2000 pagini. (Este interesant de semnalat că aceeaşi editură publicase în 1978 alte trei volume despre prostaglandine însumînd aproape 1000

pagini în aceeași serie — *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research* — în care a publicat lucrările conferinței amintite de la Washington.)

Un alt fapt, poate chiar mai semnificativ, este acela că Indexul Bibliografic asupra Prostaglandinelor, publicat de *Medical Documentation Service* de pe lîngă *College of Physicians* din Philadelphia, care este recunoscută ca cea mai completă lucrare de acest tip, a ajuns în suplimentul său din 1979 (nr. 4), apărut la începutul anului 1980, la mai mult de 6400 titluri de lucrări publicate cu acest subiect, ceea ce justifică pe deplin afirmația (numai aparent publicitară) a editorilor acestui index bibliografic că prostaglandinele sînt *„one of the fastest growing subjects in experimental medicine“*.

Iată de ce, la o carte despre prostaglandine nu se poate face astăzi o încheiere. Și nici chiar un *addendum* nu este suficient astăzi pentru a menține în cea mai înaltă actualitate o carte despre prostaglandine. O carte despre prostaglandine cere astăzi să fie urmată de o nouă carte despre prostaglandine. Noi ne-am făcut datoria de a scrie această nouă carte, și anume o carte privind implicațiile prostaglandinelor în patologie și terapeutică și ea se află încă de-acum cîteva luni pe masa editorului.

București, decembrie 1980

Redactor: LAURA MĂRGINEANU
Tehnoredactor: CONSTANTIN IORDACHE

Coli de tipar: 25,25.
Bun de tipar: 20.05.1981.

Întreprinderea Poligrafică Cluj,
Municipiul Cluj-Napoca, B-dul Lenin nr. 146.
Republica Socialistă România
Comanda nr. 411/1980



Prostaglandinele constituie la ora actuală unul dintre cele mai fascinante domenii ale biologiei. Ele s-au dovedit a depăşi cu mult în intensitatea şi diversitatea acţiunii lor toţi ceilalţi compuşi biologic activi cunoscuţi. De peste un deceniu, aceşti compuşi deţin recordul de spaţiu tipografic în publicaţiile ştiinţifice cu profil biologic şi medical din întreaga lume şi concentrează preocuparea şi activitatea unui număr de specialişti din cercuri foarte largi. Prostaglandinele ocupă un loc cu totul particular în grupul hormonilor tisulari, fiind considerate a constitui elementul de meditaţie şi modulare a acţiunii tuturor sau aproape a tuturor factorilor care, operînd la nivelul celulei, asigură homeostazia organismului şi determină reactivitatea lui.



Lei 17,–